



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

**NUEVAS REACCIONES DE ORTO-
SULFINILBENCILCARBANIONES Y APLICACIONES DE
LOS SULFINATOS DE METILO A LA SÍNTESIS DE
OTROS COMPUESTOS DE AZUFRE**

Alejandro Parra Sánchez

Madrid, 2009

ÍNDICE

PARTE I. Aplicaciones de los orto-sulfinilcarbaniones litiados en síntesis asimétrica

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1-INTRODUCCIÓN	3
1.2- OBJETIVOS: PARTE 1	31

2. REACCIONES DE ORTO-SULFINILBENCILCARBANIONES CON *N*-SULFINILCETIMINAS

2.1.- INTRODUCCIÓN	37
2.2.- ANTECEDENTES	39
2.3.- OBJETIVOS	48
2.4.- REACCIONES DE ADICIÓN DE SULFINILCARBANIONES A DIFERENTE (<i>R</i>) Y (<i>S</i>)-SULFINILCETIMINAS	49
2.5.- CONCLUSIONES	67
2.6.- PARTE EXPERIMENTAL	68

3. REACCIÓN DE ORTO-SULFINILBENCILCARBANIONES CON *N*-ARILIMINAS

3.1.- INTRODUCCIÓN	109
3.2.- OBJETIVOS	114
3.3.- ADICIÓN DE ORTO-SULFINILBENCILCARBANIONES A <i>N</i> -ARILIMINAS	115
3.4.- PARTE EXPERIMENTAL	136

4. SÍNTESIS DE INDOLINAS Y TRIFLUOROMETILINDOLINAS

4.1. INTRODUCCIÓN	185
4.2. ANTECEDENTES	188
4.3. OBJETIVOS	197
4.4.-SÍNTESIS DE INDOLINAAS FLUORADAS Y NO FLUORADAS	198
4.5.- PARTE EXPRIMENTAL	216

5. SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE α -FLUORSULFINILCARBANIONES

5.1. INTRODUCCIÓN	253
5.2. ANTECEDENTES	255
5.3. OBJETIVOS	266
5.4.-RESULTADOS	267
5.5.-PARTE EXPERIMENTAL	278

PARTE II. Nuevas aplicaciones de los sulfinato de metilo

6. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

6.1. INTRODUCCIÓN	303
-------------------	-----

7. SÍNTESIS DE N-SULFINILIMINAS Y N-SULFONILOXAZIRIDINAS

7.1. ANTECEDENTES	307
7.2. OBJETIVOS	310
7.3.-OXIDACIÓN DE N-SULFINILIMINAS A N-SULFONILIMINAS	312
7.4.-PARTE EXPERIMENTAL	336

8. SÍNTESIS DE DISULFUROS

8.1. SÍNTESIS DE DISULFUROS	375
8.3. PARTE EXPERIMENTAL	386

9. SÍNTESIS DE SULFONAMIDAS

9.1. INTRODUCCIÓN	397
9.2. OBJETIVOS	402
9.3. SÍNTESIS SULFONAMIDAS	403
9.4. PARTE EXPERIMENTAL	415

ABREVIATURAS EMPLEADAS

Ac	Acetilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
bod	Biciclooctadieno
Cy	Ciclohexilo
DAST	Dietilaminotrifluorosulfonato
DCE	Dicloroetano
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DPPB	Difenilfosfinobenzoato
ee	Exceso enantiomérico
ed	Exceso diastereomérico
equiv.	Equivalente(s)
GAE	Grupo atractor de electrones
GDE	Grupo dador de electrones
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
KHDMS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano de potasio
LUMO	Orbital molecular vacío de menor energía
MS	Tamiz molecular
Naft	Naftilo
NOE	Efecto nuclear Overhauser
Nu	Nucleófilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
PMP	<i>para</i> -Metoxifenilo
Py	Piridina
rd	relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
SES	2-Trimetilsililetanosulfonilo
ta	Temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo

TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TMS	Trimetilsililo
Tol	<i>p</i> -Tolilo
Tol-BINAP	2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftilo
Ts	<i>para</i> -Toluenosulfonilo

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN y OBJETIVOS

1.1.- INTRODUCCIÓN

La síntesis asimétrica ha pasado a constituir durante estos últimos años, un pilar fundamental de la química orgánica. Esto se debe principalmente al reconocimiento, por parte de la comunidad científica, de la importante relación existente entre los compuestos orgánicos enantioméricamente puros y su actividad biológica.

La mayoría de los fármacos utilizados actualmente contienen algún centro quiral en su estructura, y su configuración está intimamente ligada a sus propiedades farmacológicas. La legislación actual determina la necesidad de que los fármacos de naturaleza quiral deban ser preparados ópticamente puros, para poder evaluar de forma separada la actividad de cada enantiómero, que suele ser distinta. La razón de esta diferencia hay que buscarla en una gran parte de las biomoléculas con la que las que interaccionan los fármacos también son quirales, los efectos farmacológicos están asociados a la formación de los complejos fármaco-receptor que serán diastereoisoméricos (y por lo tanto, con propiedades diferentes) para cada enantiómero del fármaco.

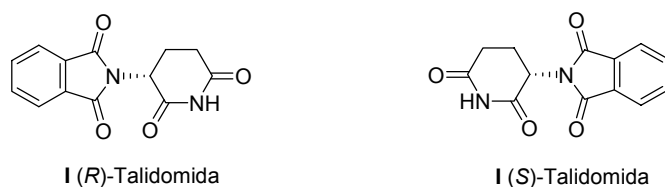


Figura 1.1

Problemente, entre todos los ejemplos conocidos, el mas ilustrativo es el de la talidomida (**I**, Figura 1.1). Ésta fue comercializada en su forma racémica en la década de los años 50-60 en Estados Unidos y utilizada como agente antiemético para embarazadas. La aparición de malformaciones en los fetos en años posteriores hizo que el fármaco se retirara del mercado. Estudios realizados, posteriormente, demostraron que sólo el enantiómero de la Talidomida **I** de configuración *R* provocaba el efecto beneficioso deseado, mientras que su enantiómero *S* producía a efectos teratógenos en el feto.

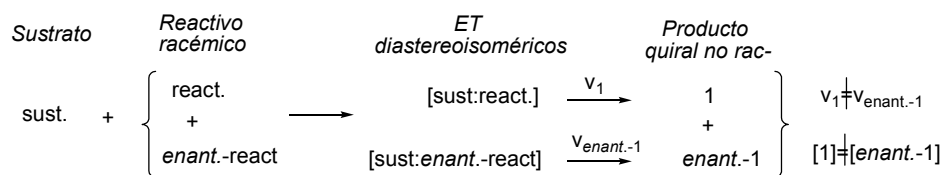
Este grave incidente de salud pública determinó que se potenciaran los estudios actividad/configuración encontrándose un gran número de parejas de enantiómeros que poseían efectos diferentes e incluso contrapuestos. Por ello, las agencias internacionales de salud y, sobre todo, la agencia norteamericana FDA, han

introducido reglas específicas para el control de fármacos que contengan centros quirales.¹ Una de ellas es la ya mencionada obligación de separar los enantiómeros tanto en términos de actividad como el de sus efectos secundarios. Ésta es probablemente una de la causa principal del desarrollo de la síntesis asimétrica en los últimos años.

El concepto de síntesis asimétrica implica la formación de moléculas portadoras de centros estereogénicos en condiciones en que la proporción de enantiómeros sea diferente. Para que esto sea posible es necesario que en la formación de los enantiómeros están implicados estados de transición diastereoisoméricos (y por tanto de diferente contenido energético) que justifiquen una diferente velocidad de formación. Para alcanzar esta situación es necesaria la intervención de algún elemento quiral no racémico. Dependiendo de la localización de este centro quiral, los métodos de síntesis asimétrica se clasifican en cuatro grupos:

1) *Sustrato quiral:*

El elemento de quiralidad lo aporta el sustrato que es quiral no racémico. La formación del nuevo centro asimétrico ocurre por reacción con un reactivo racémico aquiral mediante un proceso diastereoselectivo (los ET son diastereoselectivos) que da lugar a la formación de los dos enantiómeros a distinta velocidad y, por lo tanto, en distinta proporción (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

2) *Reactivo quiral:*

En este caso, se alcanza una situación similar a la del esquema 1.1, partiendo de un reactivo quiral y un sustrato aquiral o racémico con formación de dos estados de transición diastereoisoméricos (y por tanto de desigual contenido energético diferente), que determinan diferentes velocidades de formación y, por lo tanto,

1. (a) Stinson, S. C. *Chem. & Eng. News* **1992**, 70, 46. (b) de Camp, W. H. *Chirality*, **1989**, 1, 1. (c) *Stereoselectivity of Pesticides: Biological and Chemical Problems*; Eds. Ariens, E. J.; van Resen, J. J. S.; Welling, W.; Elsevier: Amsterdam, 1988.

$$\begin{array}{ccccccc}
 \text{Sustrato} & & \text{Reactivo} & & \text{ET} & & \text{Producto} \\
 \text{racémico} & & & & \text{diastereo} & & \text{quiral no rac-} \\
 & & & & \text{isoméricos} & & \\
 \text{sust.} & + & \left\{ \begin{array}{l} \text{react.} \end{array} \right. & \longrightarrow & \begin{array}{l} [\text{sust:react.}] \\ \\ [\text{sust.-enant:react.}] \end{array} & \begin{array}{l} \xrightarrow{v_1} \\ \\ \xrightarrow{v_{\text{enant.-1}}} \end{array} & \left\{ \begin{array}{l} 1 \\ + \\ \text{enant.-1} \end{array} \right\} \\
 \text{enant.-sust.} & & & & & & \\
 & & & & & & v_1 \neq v_{\text{enant.-1}} \\
 & & & & & & [1] \neq [\text{enant.-1}]
 \end{array}$$

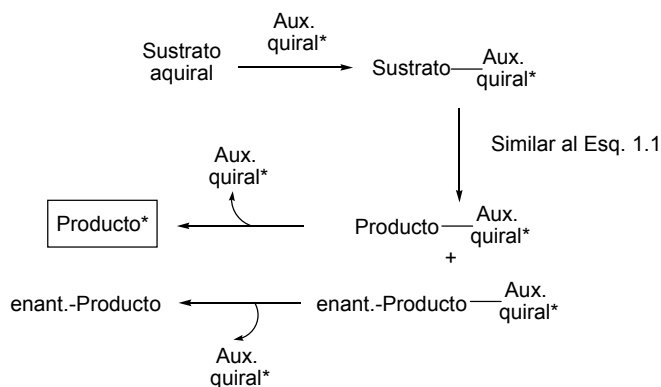
3) Catalizadores quirales:

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & & ET & & & \\
 & & & \text{diastereoisoméricos} & & & \\
 \text{sust.} & + & \text{react.} & \longrightarrow & \begin{array}{c} [\text{sust:cat}^*] \\ [\text{sust.-enant:cat}^*] \end{array} & \begin{array}{c} \xrightarrow{V_1} \\ \xrightarrow{V_{enant.-1}} \end{array} & \begin{array}{c} 1 \\ + \\ \text{enant.-1} \end{array} & \begin{array}{c} V_1 \neq V_{enant.-1} \\ [1] \neq [\text{enant.-1}] \end{array} \\
 \text{enant.-sust.} & & \text{aquiral} & & & & & \\
 & & & & & \text{react.} & & \\
 & & & & & \text{aquiral} & &
 \end{array}$$

4) Inducción quiral::

Esta estrategia es equivalente a la referida en el apartado 1, siendo su única diferencia en que el sustrato quiral ahora es una especie preparada incorporando un

grupo portador de la información quiral (auxiliar quiral) al sustrato aquiral original, que habrá de ser eliminado al final de la secuencia (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

Las principales limitaciones de este método derivan de la necesidad de utilizar dos etapas sintéticas adicionales (introducción y eliminación de l auxiliar quiral) respecto de la catálisis quiral. No obstante, la posibilidad de separar los diastereoisómeros (producto-auxiliar quiral* y enant.-producto-auxiliar quiral*, Esquema 1.4) antes de la eliminación del inductor, lo que es muy difícil en el caso de emplear catalizadores quirales que no sean totalmente enantioselectivo. Por otra parte, el hecho de no disponer aún de catalizadores eficaces para un amplio número de reacciones determinan el que la inducción quiral continúe siendo fundamental en el desarrollo de la síntesis asimétrica.

La principal limitación de este método desaparece cuando el auxiliar quiral, además de controlar la estereoselectividad tiene una función adicional en el plan sintético global de la molécula. En estos casos las etapas de introducción del auxiliar y su eliminación o transformación dejan de ser superfluas. En este sentido los mejores auxiliares son aquéllos que poseen una versatilidad química tan amplia que puedan encontrar fácil acomodo en un diseño sintético para conseguir las modificaciones estructurales deseadas.

1.1.1- El grupo sulfinilo como inductor quiral

Entre los numerosos auxiliares quirales desarrollados en síntesis asimétrica, los sulfóxidos poseen una relevancia especial, por haber conseguido excelentes resultados en la preparación de moléculas ópticamente activas importantes. Durante las tres últimas décadas el grupo sulfinilo se ha empleado en un gran número de reacciones de naturaleza muy variada con resultados excelentes en la mayoría de los casos.²

Su capacidad para actuar como un excelente inductor quiral (Figura 1.2) está basada en su elevada estabilidad configuracional³ y en la distinta naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes del átomo de azufre, el oxígeno, el par de electrones, y dos restos carbonados (R^1 y R^2). Estas diferencias suelen provocar fuertes restricciones conformacionales en torno a los enlaces C-S, determinantes de una notable diferenciación estérica y/o electrónica de centros proquirales presentes en las cadenas carbonadas, que constituyen la base de la estereoselectividad.

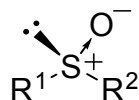


Figura 1.2

Además del diferente tamaño de los grupos, la elevada polarización del enlace S-O, con una fuerte densidad de una carga positiva en el azufre y negativa en el oxígeno, pueden provocar restricciones electrónicas a la libertad conformacional. Por otra parte, la existencia de pares electrónicos sobre ambos heteroátomos, que les convierte en centros básicos de distinta dureza, hace posible su coordinación diferencial con distintos metales y ácidos de Lewis.²ⁱ Finalmente, cuando en la molécula existen otros centros básicos adyacentes, los metales pueden formar

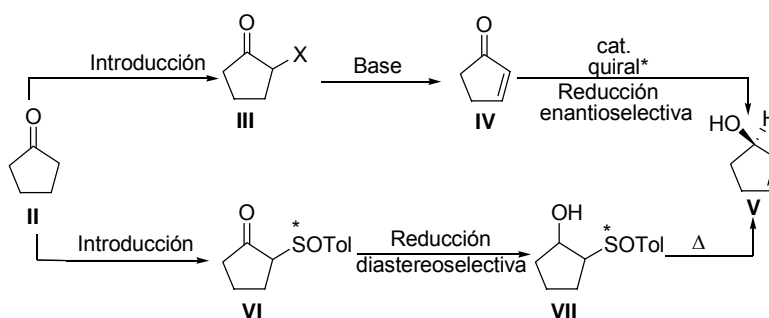
2. (a) Solladiè, G. *Synthesis* **1981**, 185. (b) Solladiè, G.; Carreño, M. C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*, Page, P. C. B. (Ed.); Academic Press: New York, 1995, p. 1 (c) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717. (d) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. *Organosulfur Chem.* **1998**, 2, 97. (e) Matsuyama, H. *Sulfur Rep.* **1999**, 22, 85 (f) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 69, 367. (g) Wang, C.-C.; Huang, H.-C.; Reitz, D. B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, 34, 271. (h) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladiè, G. *ARKIVOC* **2003**, 328. (i) Fernandez, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.

3. (a) Mislow, K.; Siegel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319. (b) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 333.

2i. Fernandez, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.

quelatos restringiendo la movilidad conformacional, lo que permite, en muchos casos, conseguir procesos estereodivergentes para un mismo sustrato.

Otros aspectos que hacen especialmente atractivo el uso del grupo sulfinilo son su fácil introducción⁴ y eliminación, así como versatilidad química, que permite su conversión en funciones muy diversas⁵. Esto determina que los sulfóxidos pueden paliar con frecuencia las desventajas asociadas al empleo de los auxiliares quirales respecto de la catálisis asimétrica. Un ejemplo clásico que ilustra este hecho se muestra en el esquema 1.6. en el se representa la formación de un alcohol alílico enantioméricamente puro **V** a partir de la cetona **II** (Esquema 1.5). El plan sintético implica la reducción del carbonilo y la creación de un doble enlace, requiriendo tres etapas de síntesis, tanto si se emplean catalizadores quirales como si se usa el sulfinilo como inductor quiral.



Esquema 1.5

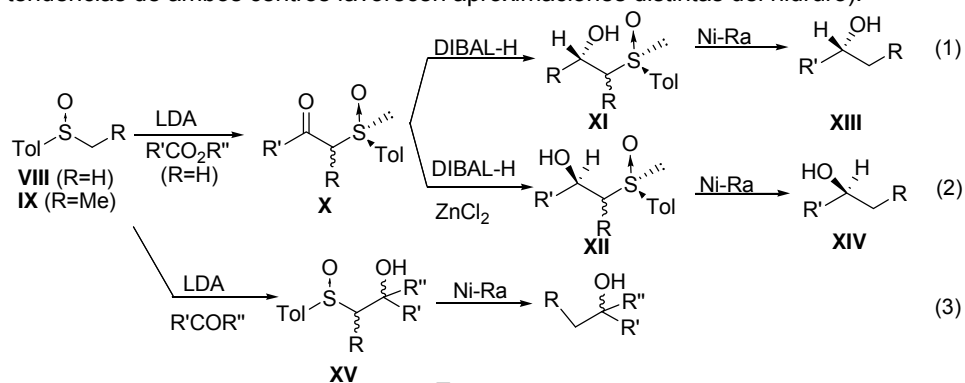
4. (a) K. K. Andersen, en *The Chemistry of Sulfoxides*; Eds. S. Patai, Z. Rapoport, C. J. M. Stirling, John Wiley & Sons, New York, 1988, capítulo 3, p. 55-94. (b) Fernández, I.; Khair, N.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789. (c) G. Solladié, M. C.; Carreño, C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, 1995, 95, 1717-1760. (d) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem.* **1997**, *119*, 9913. (e) Cappozzi, M.; Annunziata, M.; Cardenichio, C.; Naso, F.; Spina, G.; Torlorella, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5933. (f) García Ruano, J. L.; Alemparte, C.; Aranda, M.; Zarzuelo, M. *Org. Lett.* **2003**, *4*, 75.
5. (a) Caubère, P.; Coutrot, P. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, p. 835. (b) Buckle, D. R.; Pinto, I. L. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7, p. 124. (c) Kennedy, M.; McKervy, M. A. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7, p. 193. (d) Brückner, R. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 6, p. 899.

Todas estas propiedades han provocado que el grupo sulfinilo se emplee como auxiliar quiral en reacciones de muy diversa naturaleza: cicloadiciones,⁶ reducción de β -cetosulfóxidos,⁷ hidrocianaciones,⁸ epoxidaciones,⁹ adiciones conjugadas,¹⁰ condensaciones aldólicas¹¹ y reacciones de Heck,¹² Pauson-Khand,¹³ o Suzuki,¹⁴ etc...

6. (a) Arai, Y; Koizumi T. *Sulfur Rep.* **1993**, *15*, 41 (b) García Ruano, J. L.; Cid, M. B. en *Topics in Current Chemistry*, Page, P. C. B. Ed.; Springer: Berlín, 1999, vol. 204, pag. 1. (c) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 453. (d) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC*, **2002**, *4*, 79. (e) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3683. (f) García Ruano, J. L.; González Gutiérrez, L.; Martín Castro, A. M.; Yuste, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2003. (g) Montaña, A. M.; Grima, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 4769. (h) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; González, G.; Martín, M. R.; Clemente, F. R.; Gordillo, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522. (i) García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013. (j) Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Sanz-Cuesta, M. J.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4315. (k) García Ruano, J. L.; Alemparte, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1405. (l) Ordóñez, M.; Guerreo de la Rosa, V.; Alcludia, F.; Llera, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 871. (m) Fernandez de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136.
7. (a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez Ramos, J. H.; Rubio, A.; Sánchez, J.; Solladiè, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120. (b) Solladiè, G.; *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 443. (c) Hanquet, G. Salom-Roig, X. J.; Lanners, S.; Gressot-Kempf, L.; Solladiè, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1291. (d) Nakamura, S.; Nakayama, J. Toru, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5766. (e) Carreño, M. C.; des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladiè, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779. (f) Carreño, M. C.; des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladiè, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 297.
8. (a) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2000**, *4*, 261. (b) García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Laso, N. M.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2507. (c) García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 55.
9. (a) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **1998**, *2*, 343. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797.
10. (a) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappaport, Z.; Stirling, C. J. M. (Eds.); John Wiley & Sons: New York, 1988, p. 823. (b) Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72. (c) Nakamura, S.; Watanabe, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1758. (d) Carreño, M. C.; Ribagorda, M.; Posner, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2753. (e) Carreño, M. C.; García Luzón, C.; Ribagorda, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 6027. (f) Brebion, F.; Delouviré, B.; Nájera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaissermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5342. (g) Fernandez de la Pradilla, R.; Viso, A.; Castro, S.; Fernandez, J.; Manzano, P.; Tortosa, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8171.
11. (a) García Ruano, J. L.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturana, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9462. (b) García Ruano, J. L.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Slawin, A. M. Z.; Page, P. C. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6027. (c) Solladiè, G.; Bauder, C.; Arce-Dubois, E.; Pasturel-Jacope, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2923. (d) Nakamura, S.; Uchiyama, Y.; Fukinbara, R.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2381.
12. (a) Díaz Buezo, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129. (b) Díaz Buezo, N.; García Mancheño, O.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451. (c) Díaz Buezo, N.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890.
13. (a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411. (b) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2001** 1888. (c) Rodríguez Rivero, M.; de la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem.*

No obstante, la mayor parte de las reacciones reseñadas implican que el grupo sulfinilo se encuentre en posiciones próximas al centro de reacción para controlar la estereoselectividad, lo que a veces plantea ciertos problemas.

Veamos un caso bastante habitual. Se trata de la reducción estereodivergente de β -cetosulfóxidos con DIBAL y DIBAL/ ZnCl_2 para obtener los dos alcoholes diastereoisoméricos que, tras la eliminación del sulfinilo, se transforman en los alcoholes enantiómeros (Esquema 1.6). En los casos en que $R = H$ no existen problemas y por ello, los β -cetosulfóxidos han sido ampliamente usados en la síntesis de los metil carbinos enantioméricamente puros.⁹ Cuando $R \neq H$, la situación se complica por dos razones, ambas relacionadas con el hecho de que los β -cetosulfóxidos de partida posea dos centros quirales. La primera radica en que su síntesis conduce a mezclas de diastereoisómeros cuya separación es muy difícil. La segunda deriva de la competencia en el control de la estereoselectividad por los dos centros quirales presentes (S y C), que suelen determinar la formación de mezclas poco selectivas de alcoholes en al menos uno de los dos diastereoisómeros (las tendencias de ambos centros favorecen aproximaciones distintas del hidruro).



Soc. **2003**, 125, 14992. (d) Rodríguez Rivero, M.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5443.

14. (a) Broutin, P.-E.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3281. (b) Rodríguez, N.; Cuenca, A.; Ramírez de Arellano, C.; Medio-Simon, M.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1705. (c) Rodríguez, N.; Cuenca, A.; De Arellano, C. R.; Medio-Simon, M.; Peine, D.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8070. (d) Medio-Simon, M.; Mollar, C.; Rodríguez, N.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4669.
9. (a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez Ramos, J. H.; Rubio, A.; Sánchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120. (b) Solladié, G.; *Heteroatom Chem.* **2002**, 13, 443. (c) Hanquet, G. Salom-Roig, X. J.; Lanners, S.; Gressot-Kempf, L.; Solladié, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1291. (d) Nakamura, S.; Nakayama, J. Toru, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5766. (e) Carreño, M. C.; des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7779. (f) Carreño, M. C.; des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 297.

Sólo en los casos en que se ha conseguido que el control ejercido por el grupo sulfinilo sea netamente predominante, la reacción tienen utilidad sintética, porque se puede aplicar a la mezcla de cetosulfóxidos **X**, tal y como se indica en el esquema 1.6 (ecuación 1), obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros **XI**, que tras la desulfinilación, rinde un único enantiómero **XIII**.

Una posible solución a estos problemas consistía en alejar el sulfinilo del centro de reacción y/o localizarle sobre un átomo no quiral (lo que no sucede cuando R=H en el esquema 1.6), manteniendo sus propiedades de inductor. En este sentido, hace algunos nuestro grupo de investigación inició una línea de trabajo referente al estudio de la reactividad de *orto*-sulfinilcarbaniones **A** (Figura 1.3). Los resultados conseguidos en este campo ha permitido poner de relieve la capacidad del grupo sulfinilo como agente de litiación lateral, como estabilizador de carbaniones bencílicos y como inductor quiral a larga distancia.

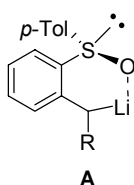
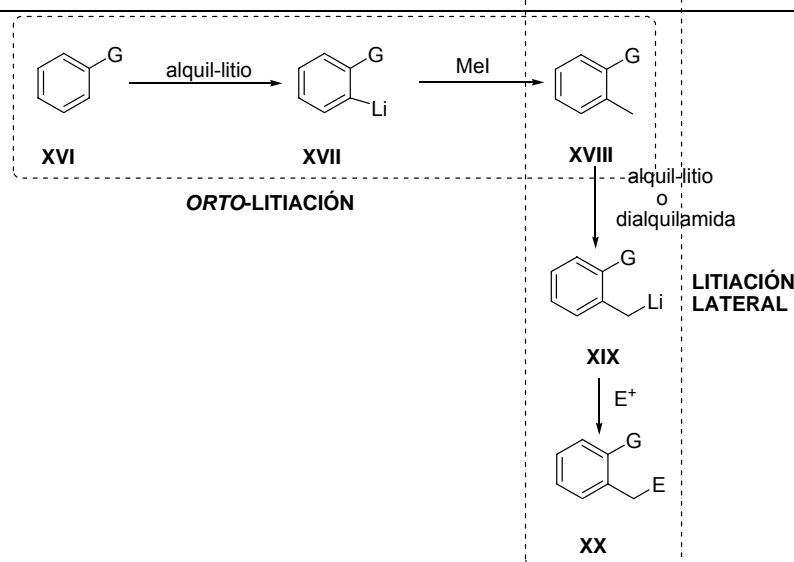


Figura 1.3

1.1.2- Litiación lateral

Consiste en la sustitución de un hidrógeno bencílico por un átomo de litio en compuestos aromáticos *orto* alquilsustituidos del tipo **XVIII** (Esquema 1.7). En este proceso el grupo G se denomina grupo director de la litiación lateral. Esta estrategia genera bencil-litios **XIX**, que posteriormente reaccionan con electrófilos convirtiéndose en derivados bencilsustituidos **XX**¹⁵

15. (a) Clark, R. D.; Jahangir, A. *Org. Reac.* **1995**, *47*, 1. Los bencil-litios también pueden ser generados mediante litiación catalizada por arenos. Véase: (b) Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2365. (c) Guijarro, D.; Martínez, P. J.; Nájera, C.; Yus, M. *ARKIVOC* **2004**, 4, 5. (d) Behloul, C.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9319 y referencias citados en él.



Esquema 1.7

No se debe confundir este proceso con la *orto*-litaci3n,¹⁶ que implica la sustituci3n de un hidr3geno arom3tico por un 3tomo de litio que ocupa la posici3n *orto* respecto del grupo orientador G, proporcionando a un aril-litio **XVII** (Esquema 1.7). Ambos procesos est3n estrechamente relacionados dado que los sustratos de partida para las litaciones laterales son frecuentemente obtenidos mediante reacciones de *orto*-litaci3n, tal y como se indica en el esquema 1.7.

La principal diferencia entre ambos procesos radica en la estabilidad relativa de los organol3ticos generados. Los benc3licos est3n conjugados con el anillo arom3tico, mientras que los ar3licos, con el enlace C-Li en el plano del anillo arom3tico, no presentan dicha conjugaci3n. Adicionalmente, los grupos G podr3n contribuir a la estabilizaci3n de los aniones benc3licos con sus efectos mes3meros (conjugaci3n cruzada). Por el contrario para los ar3litios, solo los efectos inductivos de los sustituyentes en *orto* ejercen alg3n efecto sobre la estabilidad (Figura 1.4;**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Por 3ltimo, ambos tipos de organol3ticos podr3n ser estabilizados por los grupos funcionales contiguos, aunque la contribuci3n de este factor depender3 del tama1o del ciclo en cada caso (siempre con un eslab3n m3s para los bencil-litios).

16. Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.

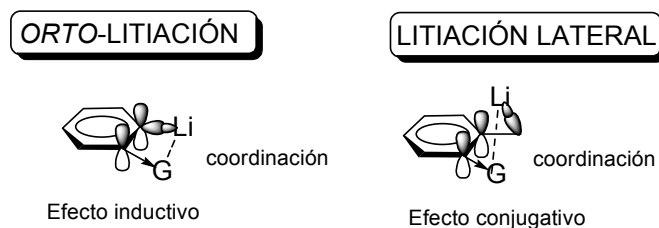
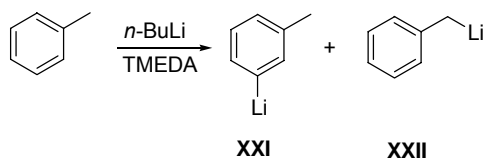


Figura 1.4

Cuando en el anillo no existe un grupo electrón-atrayente, como sucede en la litiación del tolueno, se consigue litiar la posición bencílica (**XXII**, Esquema 1.8) al ser tratado con *n*-BuLi-TMEDA a temperatura ambiente,¹⁷ pero se obtiene también un 10% de metalación en el anillo aromático (**XXI**, Esquema 1.8; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Esto nos indica que normalmente está más favorecida la litiación en posición bencílica que en una posición aromática. Para conseguir la metalación en el anillo aromático es necesario realizarla con una superbases tipo Lochmann-Schlosser y temperatura más bajas.¹⁸



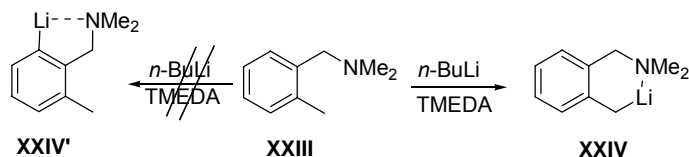
Esquema 1.8

La litiación bencílica asistida por la coordinación de un grupo CH_2NMe_2 es mucho más rápida, y se completa de forma totalmente regioselectiva (Esquema 1.9).¹⁹ Este ejemplo indica que la coordinación con el grupo dimetilamino (**XXIV**, Esquema 1.9) en el que no existe efectos conjugativos favorece más la litiación lateral que la *orto*-litiación (mayor estabilidad del ciclo de seis eslabones).

17. (a) Broaddus, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4174. (b) Broaddus, C. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 10.

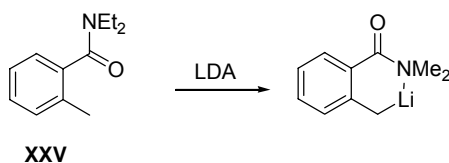
18. (a) Gilman, H.; Gaj, B. J. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1728. (b) Lochmann, L.; Petranek, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1482.

19. (a) Jones, F. N.; Zinn, M. F.; Hause, C. R. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 663. (b) Vaulx, R. L.; Jones, F. N.; Hause, C. R. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1387.



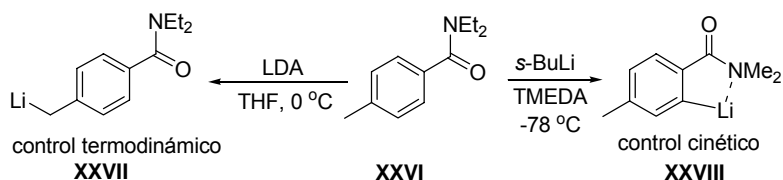
Esquema 1.9

Otros grupos como las amidas, ejercen un efecto de estabilización adicional de los bencil-litios debido a su efecto conjugativo (conjugación cruzada). Debido a esto, la amida **XXV** puede ser lateralmente litiada con una base mucho más débil como la LDA (Esquema 1.10).²⁰



Esquema 1.10

La influencia sobre la acidez del efecto conjugativo es mayor que la de los coordinativos. Esto se demuestra cuando la amida **XXVI** (Esquema 1.11) se liti en la posición bencílica en presencia de LDA, indicando exclusivamente estabilización por efectos conjugativo (**XXVII**, producto de control termodinámico). La importancia del efecto coordinativo se deduce del hecho de que con *s*-BuLi (base capaz de abstraer ambos protones) se produce una *orto*-metalación aromática (**XXVIII**, producto de control cinético, Esquema 1.11).²¹

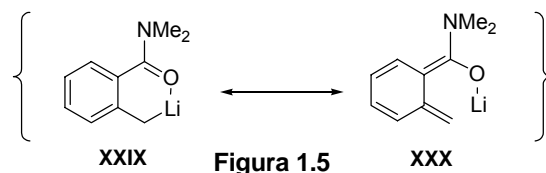


Esquema 1.11

20. Ludt, R. E.; Griffiths, T. S.; McGrath, K. N.; Hause, C. R. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1668.

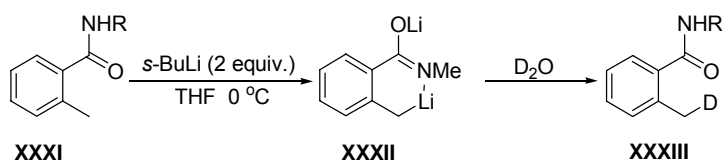
21. Beak, P.; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 34.

Los compuestos que contienen grupos electrón-atrayentes con efecto conjugativo se representan por dos formas resonantes, aunque la estabilidad configuracional en algunos bencil-litios quirales ponen de relieve que la estructura **XXIX** es la que más contribuye (Figura 1.5).²²



Distintos grupos funcionales han sido utilizados para lograr la litiación lateral. Entre ellos se encuentran amidas, nitrilos, oxazolinas, carboxilatos, cetonas, aldehídos, alcoholes y, por último, el que nos concierne en esta *Tesis Doctoral*, el grupo sulfínico. En la siguiente secuencia de reacciones se describen algunos ejemplos estos grupos:

Amidas secundarias y terciarias^{23,24}

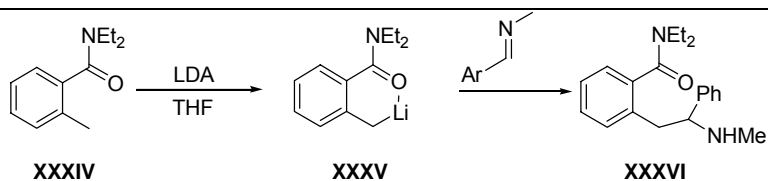


Esquema 1.12

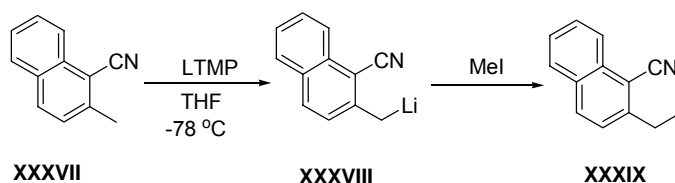
22. Clayden, J.; *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Volumen 23. 2002, pag. 75.

23. (a) Mao, C.-L.; Hausser, C. R. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3704. (b) Clark, R. D.; Millar, A. B.; Berger, J.; Repke, D.B.; Weinhardt, K. K.; Kowalczyk, B. A.; Eglén, R. M.; Bonhaus, D. W.; Lee, C. H.; Michel, A. D.; Smith, W. L.; Wong, E. H. F. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2645. (c) Fisher, L. E.; Muchowski, J. M.; Clark, R. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2700. (d) Fisher, L. E.; Caroon, J. M.; Stravler, S. R.; Lundberg, S.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3643. (e) Clark, R. D.; Jahangir, Langston, J. A. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 23. (f) McCombie, S. W.; Vice, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8767.

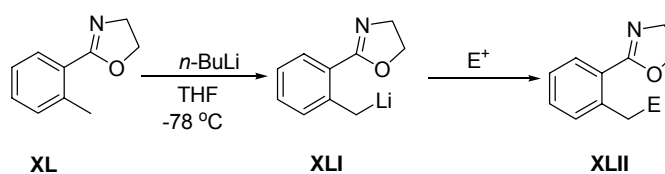
24. (a) Watanabe, M.; Sahara, M.; Kubo, M.; Furukawa, S.; Billedeau, R. J. Sniekus, V. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 742. (b) Clark, R. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5378. (c) Clayden, J.; Westlund, N.; Wilson, F. X. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3331.



Esquema 1.13

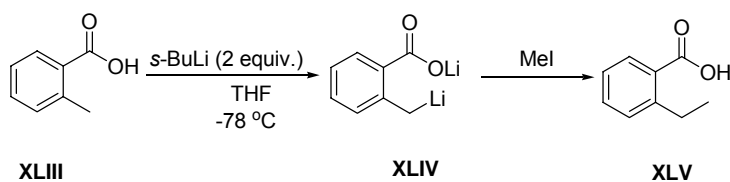
Nitrilos²⁵

Esquema 1.14

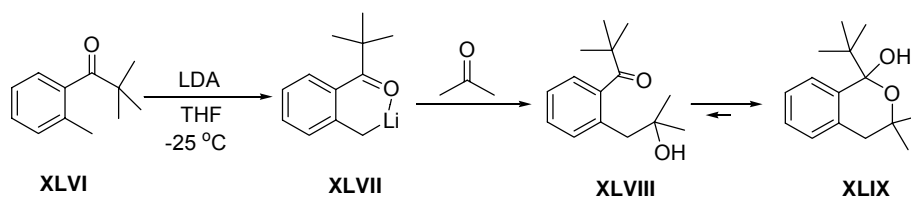
Oxazolinas,²⁶ imidazolinas²⁷ y tetrazoles²⁸

Esquema 1.15

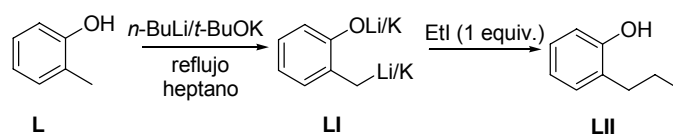
25. Fraser, R. R.; Savard, S. *Can. J. Chem.* **1991**, 64, 621.26. Gschwend, H. W.; Hamdan, A. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2008.27. Houlihan, W. J.; Parriano, V. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5177.28. Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6857.

Carboxilatos y derivados^{29,30}

Esquema 1.16

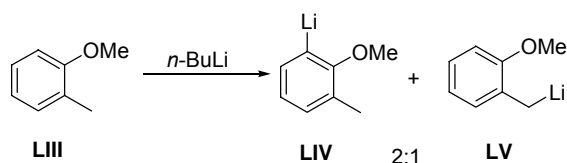
Cetonas³¹

Esquema 1.17

Fenoles y alcoholes^{32,33}

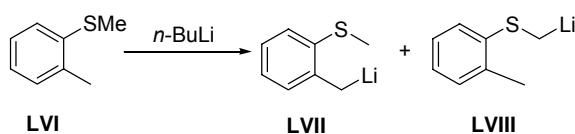
Esquema 1.8

29. (a) Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S.; Chirinkoi, J. M. *J. Org. Chem.* **1970**, 37, 451. (b) Creger, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 29, 1396. (c) Thompson, R. C.; Kallmerten, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6076. (d) Belletire, J. L.; Spletzer, E. G. *Synth. Commun.* **1986**, 16, 575 (e) Schultz, A. G.; Green, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4931.
30. (a) Hauser, F. M.; Rhee, R. P.; Prasanna, S.; Weinreb, S. M.; Dodd, J. H. *Synthesis*, **1980**, 72. (b) Kraus, G.A. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 201. (c) Regan, A. C.; Staunton, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 764. (d) Regan, A. C.; Staunton, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 520.
31. (a) Klein, J.; Medlik-Balan, A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3307. (b) Kobayashi, K.; Konishi, A.; Kanno, Y.; Sugimoto, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 111.
32. Bates, R. B.; Siah, T. J. *J. Org. Chem.* **1982**, 51, 1432.
33. (a) Harmon, T. E.; Shirley, D. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 21, 3164. (b) Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2101. (c) Ronald, R. C.; Winkle, M. R. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2031.



Esquema 1.19

Litiación de compuestos basada en sustituyentes azufre. El grupo metiltioéter ha sido utilizado para la litiación lateral aunque con muchos problemas de regioselectividad, debido a que la reacción da lugar a mezclas de productos de desprotonación lateral y desprotonación en posición α (Esquema 1.20).³⁴

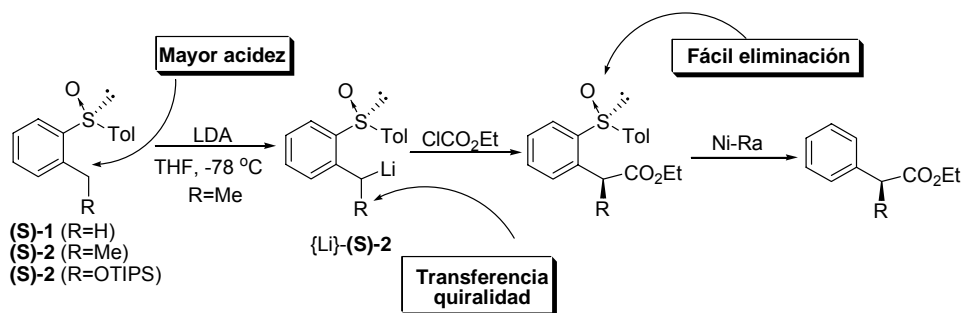


Esquema 1.20

El grupo sulfinilo no había sido nunca usado como agente de litiación lateral. Por ello, hace algunos años nuestro grupo de investigación se planteó investigar la utilidad del grupo *p*-tolilsulfinilo como unidad orientadora. A priori este grupo puede presentar ciertas ventajas, respecto de los tioéteres, tales como la desprotonación en posición α al azufre, desapareciendo los problemas de regioselectividad observados en el esquema 1.20. También, el mayor efecto conjugativo $-M$ del grupo SOR respecto de SR favorecería enormemente el proceso de litiación lateral. Finalmente, el aspecto más interesante residía en que la quiralidad del sulfinilo podría transmitirse desde el azufre sulfinílico hasta la posición bencílica, obteniéndose, en una misma etapa, la funcionalización y la inducción asimétrica sobre la posición dicha posición (Esquema 1.21).³⁵ Si a todo esto añadimos que la eliminación del grupo sulfinilo es sencilla, lo que no puede decirse de otros grupos que promueven la litiación lateral, hacen que la potencialidad sintética del grupo sulfinilo como agente de litiación lateral sea considerable.

34. (a) Cabiddu, S.; Melis, S.; Piras, P. P.; Sotgiu, F. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 178, 291. (b) Cabiddu, S.; Floris, C.; Gelli, G.; Melis, S. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 366, 1.

35. García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fisher, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736.



Esquema 1.21

Es por ello que el sulfóxido pueda considerarse, *a priori*, como uno de los mejores grupos para realizar la litación lateral, especialmente en procesos asimétricos. Adicionalmente, su eliminación, una vez ejercida su función, proporcionaría uno de los mejores métodos de introducir estereoselectivamente restos bencílicos quirales sobre distintos electrófilos.

1.1.3- Inducción quiral a larga distancia

La creación de nuevos centros asimétricos a partir de un centro quiral dentro de la misma molécula y la eficacia de la transmisión de esta información son temas en continuo desarrollo dentro de la síntesis asimétrica. La proximidad entre el centro inductor y el centro proquiral es de gran importancia, obteniéndose generalmente los mejores resultados cuanto menor es la distancia que los separa,³⁶ de forma que cuando el centro quiral inicial está separado por tres o más enlaces del nuevo centro quiral, las estrategias son mucho más limitadas y la complejidad del proceso aumenta significativamente.

En la Figura 1.5 se muestra de una forma esquemática la idea de la inducción a larga distancia. Un centro quiral (CQ) separado por varios átomos del centro proquiral (CP), es capaz de inducir en éste una determinada configuración en el curso de una transformación química que da lugar a un nuevo centro quiral (NCQ). La química supramolecular ha demostrado la posibilidad de transmitir información quiral a largas distancias, mediante este procedimiento.³⁷ En contraste con esto, la

36. (a) Eliel, E. L. en *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D. (Ed.); Academic Press: New York, 1983, vol. 2, p. 125. (b) Bartlett, P. A. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2. (c) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556 (d) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* **1991**, 20, 87. (e) *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991. (f) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.

37. (a) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*, VCH: Weinheim, 1995. (b) *Supramolecular Chemistry*, Wiley: New York, 1991. (c) Philip, D.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1155.

síntesis asimétrica convencional suele necesitar de la proximidad entre el centro quiral inicial y el nuevo centro quiral formado,³⁸ lo que limita la potencialidad sintética de los procesos.

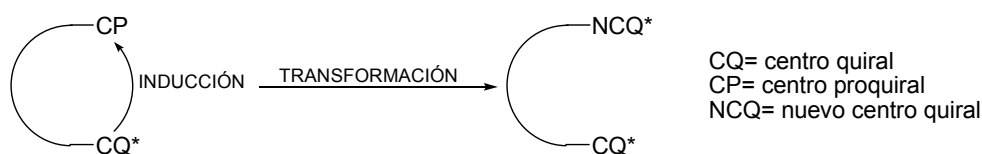


Figura 1.5

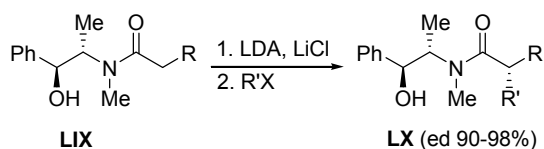
Normalmente, para que la transmisión de la información quiral a larga distancia sea eficaz se recurre a sistemas rígidos (se disminuye así el número de grados de libertad del compuesto), incorporando al sistema anillos de ciclohexano, aromáticos, etc... La configuración del nuevo centro quiral se controla mediante la incorporación al sustrato de un centro quiral (pudiendo ser éste un auxiliar quiral o intrínseco a la molécula estudiada) o el empleo de ligandos quirales.³⁹

Uno de los auxiliares quirales más utilizado en inducciones a larga distancia (tipo 1,4 y 1,5) ha sido la *pseudo*-efedrina, propuesta por el grupo de *Myers* (Esquema 1.22). El proceso consiste en la formación de una amida **LIX**, portadora del auxiliar quiral (*pseudo*-efedrina), y su posterior tratamiento con base, lo que produce la desprotonación diastereoselectiva de los protones ácidos en posición α de la amida. El tratamiento del enolato con distintos agentes alquilantes da lugar a productos funcionalizados **LX** con excesos diastereoisoméricos comprendidos entre el 90-98%.⁴⁰

38. (a) Seebach, D.; Inwinkefried, R.; Weber, T. en *Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R. (Ed.); Springer: Berlin, 1986, vol. 4, p. 125. (b) *Asymmetric Synthesis*, Morrison, H. (Ed.); Academic: Orlando, FL., 1986, vols. 1-5.

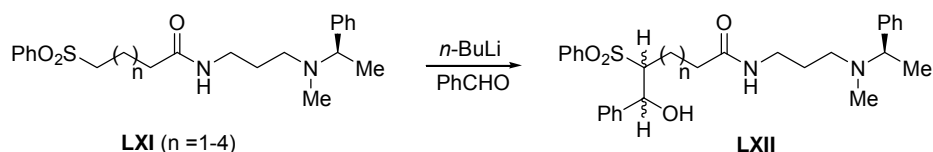
39. Para artículo de revisión sobre inducción a larga distancia, véase: Mikami, K.; Shimizu, M.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B. E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2917.

40. (a) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T.; Kung, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 656. (b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinsty, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496. (c) Myers, A. G.; Schnider, P.; Kwon, S.; Kung, D. W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3322.



Esquema 1.22

Entre los ejemplos más ilustrativos de la inducción a larga distancia se encuentran los descritos por el grupo de *Magnus*, que implican la utilización de amidas (Esquema 1.23). En este caso se ha conseguido transferir la información quiral a una distancia de nueve átomos, obteniendo mayoritariamente un único diastereoisómero frente a los cuatro posibles.⁴¹ Esta inducción a larga distancia es posible debido al conocido como efecto CIPE (efecto de proximidad complejo-inducido),⁴² mediante el cual se ha conseguido realizar inducciones 1,13 y 1,14.⁴³



Esquema 1.23

1.1.3- Uso del grupo sulfinilo en procesos de inducción a larga distancia

La popularidad del grupo sulfinilo como inductor quiral se debe a su gran eficacia en el control estereoquímico de las diversas reacciones en las que ha sido empleado. Aunque en la mayor parte de los casos los sulfóxidos han sido utilizados para controlar la quiralidad sobre posiciones muy próximas a él (es decir en inducciones 1,2 y 1,3), existen algunos ejemplos donde se han utilizado para inducir asimetría en posiciones más alejadas, como son los siguientes:

1) *Adiciones a sistemas α,β -insaturados*. La adición de trimetilaluminio a los sulfinilquinoles⁴⁴ **LXIII** transcurre con un completo control de la estereoselectividad

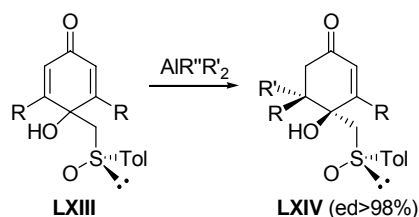
41. Linnane, P.; Magnus, N.; Magnus, P. *Nature* **1997**, *385*, 799.

42. (a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. (b) Anderson, D. R.; Faibish, N. C.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7553. (c) Gross, K. M. B.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315. (d) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

43. Magnus, N.; Magnus, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3491.

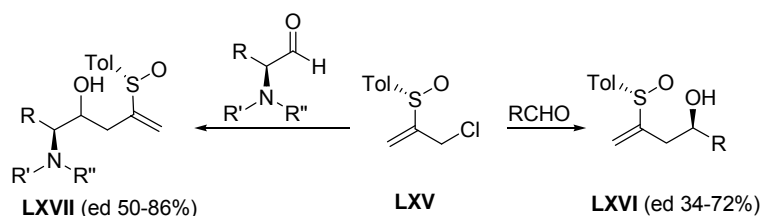
44. (a) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758. (b) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3687. (c) Carreño, M. C.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755. (d) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2002**, 3052.

(ed≥98%), en lo que constituye un proceso de inducción asimétrica 1,4 gobernada por el grupo sulfínilo (Esquema 1.24).



Esquema 1.24

2) *Alilaciones tipo Barbier*. Utilizando como nucleófilo el derivado del 2-clorosulfínalilo **LXV** y como electrófilos aldehídos^{45a} o 2-aminoaldehídos,^{45b} se pudieron obtener moderadas diastereoselectividades en procesos de inducción tipo 1,4 (Esquema 1.25).



Esquema 1.25

3) *Reacciones de orto-metalación*. La metalación de sulfínilpiridazinas **LXVIII** (Esquema 1.26) seguida de su adición nucleófila sobre aldehídos conduce a los alcoholes **LXIX** con buenos excesos diastereoisoméricos. En todos los casos se obtienen ed similares, independientemente del tamaño del aldehído utilizado. Sin embargo el empleo de los análogos metalosulfínilpiridinas con los mismos aldehídos, daba lugar a elevados excesos diastereoisoméricos, con aldehídos altamente impedidos, que pasan a ser bajos con aldehídos de menor tamaño.⁴⁶

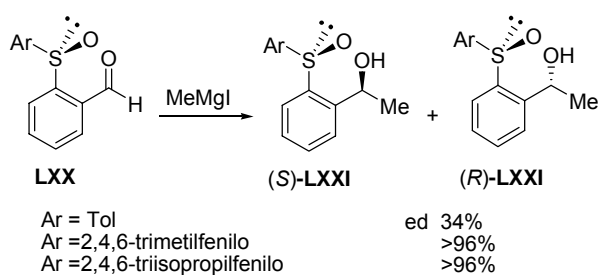
45. (a) Márquez, F.; Llevaria, A.; Delgado, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 547. (b) Márquez, F.; Montoro, R.; Llevaria, A.; Lago, E.; Molins, E.; Delgado, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 308.

46. Pollet, P.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4512.



Esquema 1.26

4) *Adiciones nucleófilas a orto-sulfinilaldehídos aromáticos:* (Esquema 1.27).^{47,48} La adición de organomagnésicos al aldehído **LXX** (Ar=Tol) conduce a moderadas diastereoselectividades que pueden ser mejoradas con el empleo de un grupo arilo de mayor volumen estérico como es el 2,4,6-trimetilfenilo o el 2,4,6-triisopropilfenilo (Esquema 1.27).⁴⁹ La adición de otros nucleófilos sobre los aldehídos **LXXI** también ha sido estudiada (reacciones de reducción y reacciones de tipo Mukaiyama).^{49, 49}



Esquema 1.27

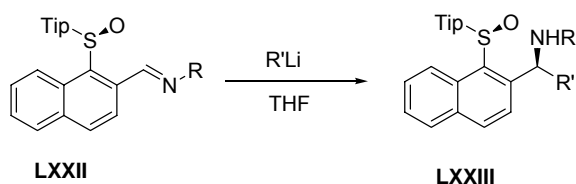
Los mismos autores han ampliado este estudio a las reacciones de alquil-litios con [1-(arilsulfinil)-2-naftil]metaniminas **LXXII**. Las correspondientes aminas **LXXIII** se obtienen con diastereoselectividad muy elevada y en buenos rendimientos químicos (Esquema 1.28).⁵⁰

47. Nakamura, S.; Oda, M.; Yasuda, H.; Toru, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8469.

48. Almorín, A.; Carreño, M. C.; Somoza, A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5597.

49. (a) Arai, Y.; Suzuki, A.; Masuda, T.; Masaki, Y. *Synlett* **1997**, 1459. (b) Nakamura, S.; Yasuda, H.; Watanabe, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8640.

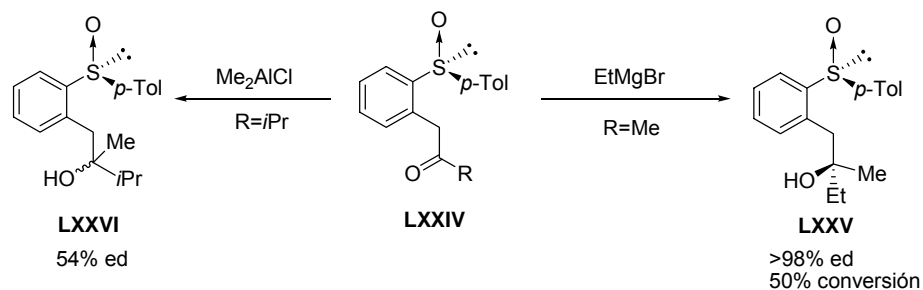
50. Nakamura, S.; Yasuda, H.; Toru, T. *Tetrahedron: Asymmetric*, 2002, 13, 1509.



R= *p*-MeOC₆H₄-; R'= Me-; 72% rto.; > 96% ed
 R= Ph-; R'= Me-; 89% rto.; > 96% ed
 R= *p*-ClC₆H₄-; R'= Me-; 98% rto.; > 96% ed
 R= *p*-ClC₆H₄-; R'= Ph-; 96% rto.; > 96% ed

Esquema 1.28

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha estudiado la alquilación de δ -cetosulfóxidos **LXXIV** con diferentes reactivos organometálicos tales como alanos, magnesianos, organocéricos y dialquilcupratos de litio.⁵¹ No obstante, los resultados obtenidos no fueron buenos, bien por la baja conversión, como consecuencia de la enolización competitiva, o bien por la falta de diastereoselectividad (Esquema 1.29).

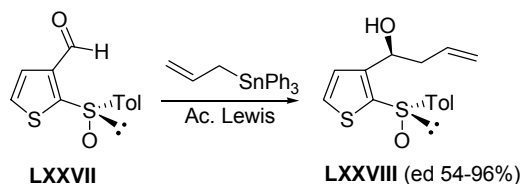


Esquema 1.29

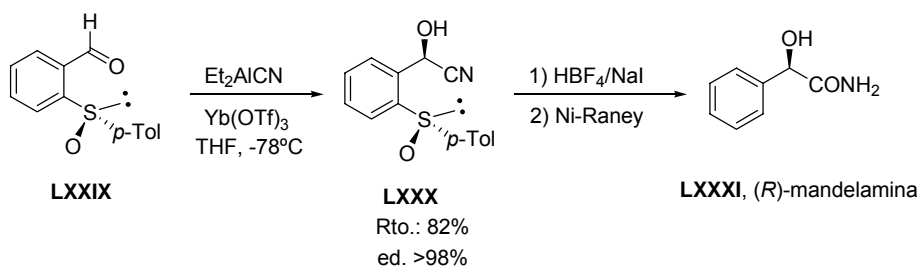
De este mismo tipo son las reacciones descritas por *Arai y col.* para la adición nucleófila de estannanos sobre 1-sulfinil-2-carboxitiofeno **LXXVII** (Esquema 1.30),⁵² que representa un claro ejemplo de inducción asimétrica 1,4- asistida por el grupo sulfinilo.

51. Tesis Doctoral de la Dr. Maria Angeles Fernandez, Univesidad Autónoma de Madrid. 2006.

52. Arai, Y.; Suzuki, A.; Masuda, T.; Masaki, Y.; Shiro, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2913.

**Esquema 1.30**

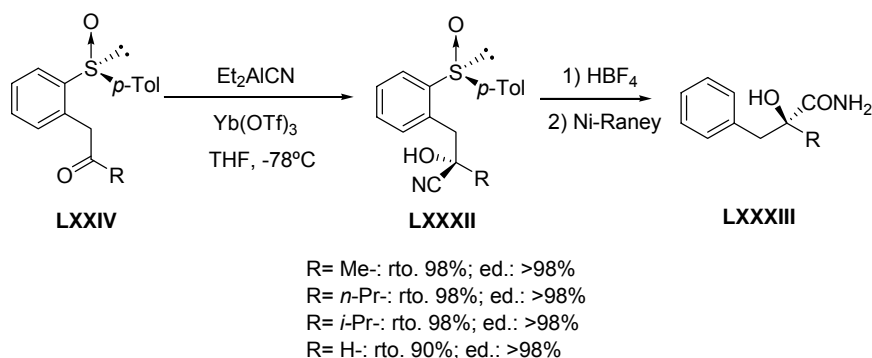
5) *Reacciones de hidrocianación.* Los mejores resultados a la síntesis de cianhidrinas óptimamente puras utilizando el grupo sulfinilo como inductor quiral se han obtenido en nuestro grupo de investigación. Así, la hidrocianación del aldehído **LXXIX** con Et_2AlCl , en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, transcurre con total diastereoselectividad (Esquema 1.31)⁵³ Esta estrategia se utilizó para sintetizar la (*R*)-mandelamida **LXXXI**, llevando a cabo la hidrólisis del grupo ciano con HBF_4/NaI seguida de la eliminación del grupo sulfinilo con Ni-Raney (Esquema 1.31).

**Esquema 1.31**

La misma reacción de hidrocianación se estudió con δ -cetosulfóxidos **LXXIV**. Las reacciones de 2-(*p*-tolilsulfinil)Cecil alquil arilcetonas, como la del correspondiente aldehído, con Et_2AlCl en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ transcurren con total diastereoselectividad (Esquema 1.32). Estos resultados muestran la elevada eficacia del grupo sulfinilo para controlar la formación estereoselectiva de un enlace C-C, a pesar de la posición remota del inductor quiral (inducción 1,5). Al igual que en el caso anterior las sulfinilcianhidrinas se han transformado en las α -hidroxiamidas **LXXXIII**,

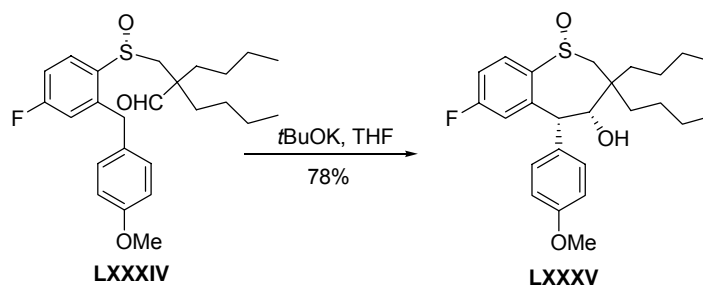
53. García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Tato, F.; Cárdenas, J. F. *Tetrahedron: Asymmetric*, **2005**, 16, 1963.

tras hidrólisis del grupo ciano e hidrogenolisis posterior del enlace C-S (Esquema 1.32).



Esquema 1.32

6) *Adiciones electrófilas a orto-sulfinilcarbaniones bencílicos*. En el año 2000, Wang y col.⁵⁴ llevaron a cabo la síntesis de un análogo de benzotiozepina, mediante adición intramolecular de un *orto*-sulfinilcarbanión bencílico sobre un grupo formilo (Esquema 1.33). Tanto la inducción 1,4 (C bencílico) como la 1,5 (C hidroxílico) resultaron altamente eficaces.



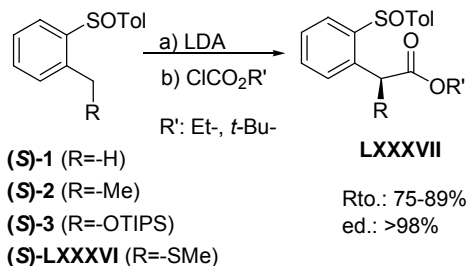
Esquema 1.33

Previo al inicio de esta *Tesis Doctoral*, nuestro grupo ha realizado importantes contribuciones en este campo, mediante la adición nucleófila estereocontrolada de un centro bencílico a centros electrófilos, utilizando un sulfóxido remoto, según procesos de inducción 1,4 y 1,5.

6.1) Reacciones de acilación y alquilación

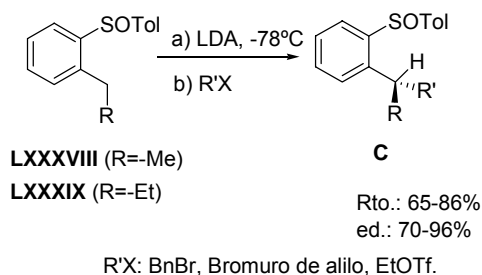
54. Wang, C. C.; Li, J. J.; Huang, H. C.; Lee, L. F.; Reitz, D. B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2711.

El primer estudio realizado consistió en las reacciones de los carbaniones (S)-1, (S)-2, (S)-3 y LXXXVI con distintos cloroformatos (Esquema 1.34).^{37,55,56} En estos procesos se obtiene los correspondientes ésteres LXXXVII enantioméricamente puros (ed.: >98%).



Esquema 1.34

Asimismo, la alquilación asimétrica de diversos 2-(p-tolilsulfinil)alquil bencenos, LXXXVIII y LXXXIX, siguiendo la misma secuencia de desprotonación-sustitución, transcurre de manera altamente estereoselectiva observado un incremento del exceso diastereoisomérico con la reactividad del electrófilo y ,en alguno casos, con la longitud de la cadena del sulfóxido utilizado (Esquema 1.35).⁵⁷



Esquema 1.35

37. García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fisher, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736.

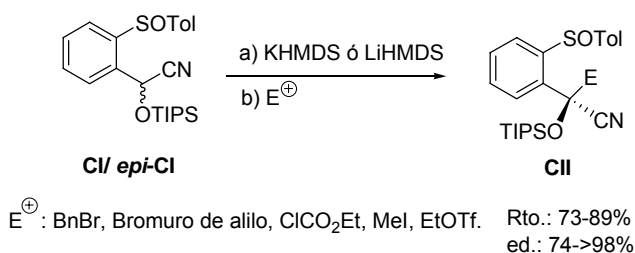
55. La síntesis de (S)-α-metiltio-2-(p-tolilsulfinil)tolueno, CV aparcer descrita por primera vez en: Arroyo, Y.; Meana, A.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3914.

56. Para los resultados referentes al sulfuro derivado CV véase: Arroyo, Y.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3914.

57. García Ruano, J. L.; Aranda, M. T.; Puente, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10099.

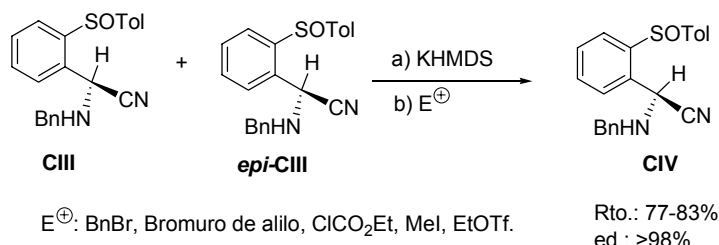
La desulfinilación, en ambos procesos, con Ni-Raney o *n*-BuLi genera ésteres y alquilbencenos óptimamente puros en rendimientos muy buenos.

También en nuestro grupo de investigación se ha descrito la cuaternización diastereoconvergente de cianhidrinas O-TIPS protegidas del 2-*p*-tolisulfinilbenzaldehído (Esquema 1.36).⁵⁸ La desprotonación se lleva a cabo con KHMDS ó LiHMDS, los cuales por tratamiento posterior con agentes de alquilación o acilación proporcionan compuestos con centros cuaternarios con muy elevada o total diastereoselectividad. Es interesante considerar que estos procesos se efectúan sobre mezclas de cianidrinas epímeras **CI** y *epi*-**CI**, siendo la quiralidad del centro creado independiente de la proporción de las mezclas de partida (Esquema 1.36).



Esquema 1.36

Con la misma filosofía, se cuaterniron mezclas de α -aminofenilacetoneitrilos epímeros, **CIII** y *epi*-**CIII**, con diferentes electrófilos, en presencia de KHMDS (Esquema 1.37).⁵⁹ Las reacciones transcurren de forma completamente estereoselectiva, proporcionando los α -aminofenilacetoneitrilos α -sustituídos **CIV** en buenos rendimientos.



Esquema 1.37

58. García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Tato, F.; Pastor, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7346.

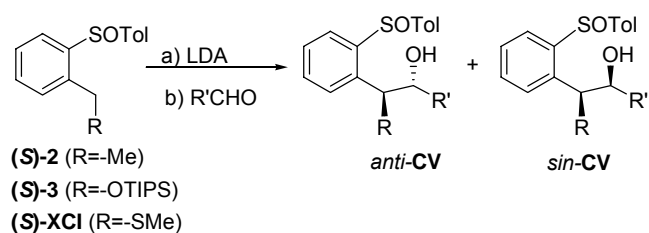
59. García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Tato, F.; Alonso, I. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5994.

6.2) Reacciones de adición a compuestos carbonílicos

Respecto a las reacciones de (S)-**2**, (S)-**3** y (S)-**LXXXVI** con diferentes compuestos carbonílicos también dispone de importantes resultados.⁶⁰ Las reacciones de estos *orto*-sulfinilbencil carbaniones con cetonas simétricas transcurren con total diastereoselectividad dando lugar a los alcoholes homobencílicos con centros quirales en la posición bencílica.

En cuanto a los procesos llevados a cabo con aldehídos y cetonas no simétricas, donde se generan dos nuevos centros quirales en el proceso, se observa que el grupo sulfinilo controla totalmente la estereoquímica de la posición bencílica, pero sólo lo hace parcialmente la del centro hidroxílico, siendo ésta dependiente del electrófilo utilizado. Tal y como se observa en la tabla 1.1, siempre se obtiene como mayoritario el isómero *anti*, excepto para las reacciones de (S)-**2** con aldehídos alifáticos donde predomina el isómero *sin* (entradas 4 y 5, Tabla 1.1). Cuando se utiliza (S)-**LXXXVI** se observa una clara dependencia de la diastereoselectividad con el tamaño estérico del aldehído, obteniendo un control completo en ambos centros quirales con el pivaldehído y el 2,4,6-tri-meobenzaldehído (entradas 9 y 13, Tabla 1.1).

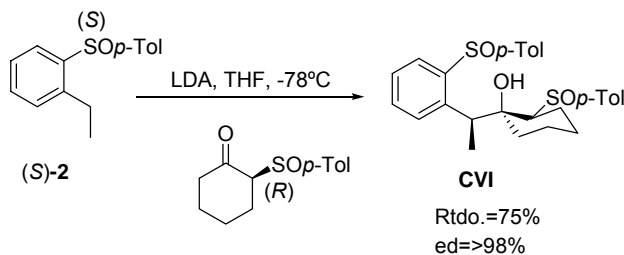
60. García Ruano, J. L.; Aranda, M. T.; Aguirre, J. M.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5383.

Tabla 1.1 Reacción de *orto*-sulfinilbencilcarbaniones con aldehídos

Entrada	Sustrato	R'	<i>anti:sin</i>	Rto. (%)
1	(S)-2	Ph-	85:15	65
2	(S)-2	4-MeOC ₆ H ₄ -	84:16	80
3	(S)-2	1-naftil	88:12	62
4	(S)-2	<i>i</i> -Pr	29:71	75
5	(S)-2	<i>t</i> -Bu-	24:76	58
6	(S)-3	Ph-	78:22	75
7	(S)- LXXXVI	Ph-	75:25	56
8	(S)- LXXXVI	4-MeOC ₆ H ₄ -	71:29	73
9	(S)- LXXXVI	2,4,6-triMeOC ₆ H ₄ -	>98:<2	70
10	(S) LXXXVI	2,6-MeC ₆ H ₄ -	84:16	78
11	(S)- LXXXVI	4-CNOC ₆ H ₄ -	70:30	99
12	(S)- LXXXVI	<i>i</i> -Pr	60:40	54
13	(S)- LXXXVI	<i>t</i> -Bu-	>98:<2	60

La reacción con cetonas es menos diastereoselectiva en todos los casos estudiados y sólo se consigue un control simultáneo de ambos centros quirales cuando se introduce en el electrófilo otro inductor quiral, es decir, haciendo uso de un proceso de doble inducción asimétrica (Esquema 1.38).³⁷

37. García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fisher, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736.



Esquema 1.38

6.3) Reacciones de adición a iminas

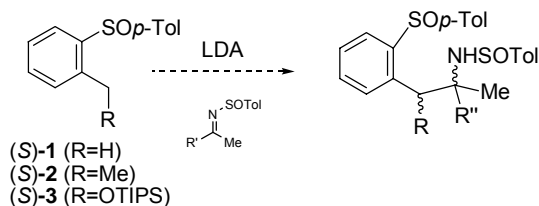
Por constituir una parte importante de la presente tesis doctoral, los antecedentes bibliográficos referentes a las reacciones con iminas se expondrán en los capítulos sucesivos (capítulo 2 y 3).

1.2.- OBJETIVOS: PARTE I

La parte I de la presente *Tesis Doctoral* tiene por objeto continuar con el estudio y profundizar en el conocimiento de las reacciones de carbaniones sulfinilados. Para ello nos propusimos los siguientes objetivos, que se recongen en distintos capítulos de la presente memoria.

1.2.1. Reacciones de los *orto*-sulfinilbencilcarbaniones con *N*-sulfinilcetiminas (capítulo 2)

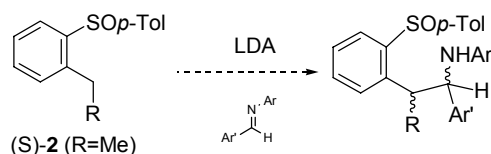
En primer lugar se llevará a cabo el estudio de la reacción de los carbaniones derivados de (S)-1 y (S)-2 con *N*-sulfinilcetiminas (Esquema 1.39) que permitirán el acceso a estructuras de elevada importancia biológica como son las 1,2-diaril y 1-alquil-2-arylpropilaminas con centros cuaternarios. A continuación se estudiará la reacción del derivado carbaniónico de y (S)-3 con las mismas *N*-sulfinilcetiminas, con el fin de conseguir la obtención de 1,2-aminoalcoholes (Esquema 1.39).



Esquema 1.39

1.2.2. Reacciones del *orto*-sulfinilbencilcarbanión (S)-2 con diariliminas (capítulo 3)

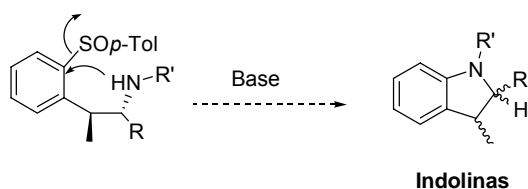
Se describirá el estudio de la reacción del bencilcarbanión derivado de (S)-2 (R=Me) con iminas aquirales de distinta naturaleza, lo que nos permitirá conocer el control ejercido por el sulfóxido sobre la configuración de la posición bencílica (inducción 1,4) y en el carbono amínico (inducción 1,5) (Esquema 1.40). Posteriormente se evaluará la reacción con iminas con diferentes propiedades electrónicas, para conocer si existe relación entre efectos electrónicos y diastereoselectividad.



Esquema 1.40

1.2.3. Síntesis de indolinas via sustitución nucleófila aromática S_NAr (capítulo 4)

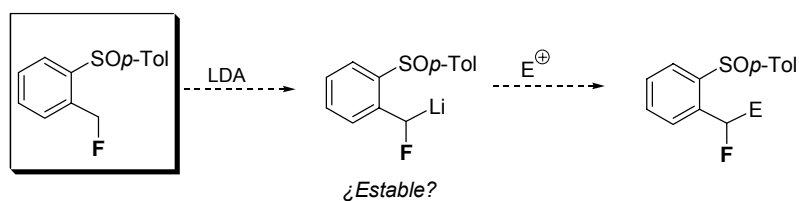
Una vez sintetizados una amplia variedad de fenetilaminas quirales, nos propusimos encontrar las condiciones para llevar a cabo la ciclación del nitrógeno con el anillo aromático, mediante una sustitución nucleófila aromática (S_NAr), en la que el grupo sulfinilo pudiera actuar como grupo saliente (Esquema 1.43). Estas ciclaciones proporcionarían una importante síntesis de indolinas quirales, esqueletos considerados como privilegiados en química.



Esquema 1.41

1.2.4. Síntesis y reactividad de α -monofluorsulfinilbencilcarbaniones (capítulo 5)

En este capítulo se investigará un método eficaz de síntesis de un monofluor *orto*-sulfinilbencil derivado, con objeto de evaluar la estabilidad química y configuracional de anión y estudiar su reactividad frente a diferentes electrófilos, tales como compuestos carbonílico, iminas, agente de alquilación, etc... (Esquema 1.42).



Esquema 1.42

CAPÍTULO 2

Reacciones de
orto-sulfinilbencilcarbaniones con
N-sulfinilcetimines

2.1.- INTRODUCCIÓN

Los derivados nitrogenados constituyen el grupo de compuestos orgánicos más importante en la naturaleza. Característica habitual de estos productos es la de poseer uno o varios centros quirales en su estructura, que resultan cruciales para desempeñar sus funciones, especialmente en el reconocimiento molecular. Por ello, ha constituido un objetivo primordial en el quehacer de los químicos orgánicos. En concreto, los agrupamientos 2-ariletilamina y 1,2-diariletilamina (**CVII**, Figura 2.1) constituyen fragmentos estructurales de especial importancia, dada la cantidad de productos naturales que los contienen. Como ejemplos representativos pueden ser citados: la *anfetamina* y *epinefrina*, estimulantes del sistema nervioso central y adrenérgico, respectivamente. A pesar de su importancia, no han sido publicados demasiados métodos eficaces para su síntesis en su versión asimétrica.⁶⁰

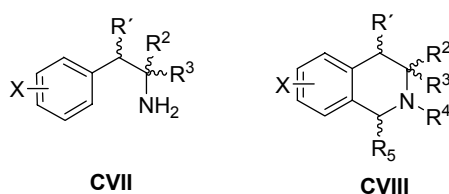


Figura 2.1

Típicamente, una de las principales aplicaciones de estas 2-ariletilaminas es la síntesis de tetrahydroisoquinolinas⁶¹ (**CVIII**, Figura 2.1), compuestos con elevada importancia farmacológica que están presentes en numerosos productos naturales. La transformación de 2-ariletilaminas en tetrahydroisoquinolinas se puede realizar por reacción de Pictet-Spengler o Bischler-Napieralski.⁶² La mayor parte de los métodos de síntesis descritos en la bibliografía corresponden a productos racémicos, siendo

60. Scott, J. W. *Asymmetric Synthesis*, Ed. Morrison, J. D.; Academic Press, New York, **1985**, 5, 27-29.

61. (a) Bhakuni, D. S.; Jain, S. en *The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*. Brossi, A., Ed.; Academic Press: Orlando, FL, **1986**, vol 28, pp. 95-181. (b) Iwasa, K. en *The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*, Cordell, G. A., Ed.; San Diego, CA. **1995**; Vol 46, pp. 273-346.

62. (a) Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030. (b) Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903. (c) Whaley, W. M.; Govindachari, T. F.; *Organic Reactions* **1951**, *6*, 151. (d) Nagubandi, S.; Fodor, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1457. (e) Domínguez, E.; Lete, E. *Heterocycles*, **1983**, *20*, 1247. (f) Domínguez, E.; Lete, E.; Badia, M. D.; Billa, M. J.; Castedo, L.; Domínguez, D. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1943. (g) Aguirre, J. M.; Alesso, E. N.; Ibañez, A. F.; Tombari, D. G.; Moltrasio Iglesias, G. Y. *Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 25. (h) Brigmann, G.; Weirich, R.; Reuscher, H.; Jansen, J. R.; Kizinger, L.; Ortmann, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 877.

muy pocos los trabajos que se ocupan de su síntesis en forma enantioméricamente pura.⁶³

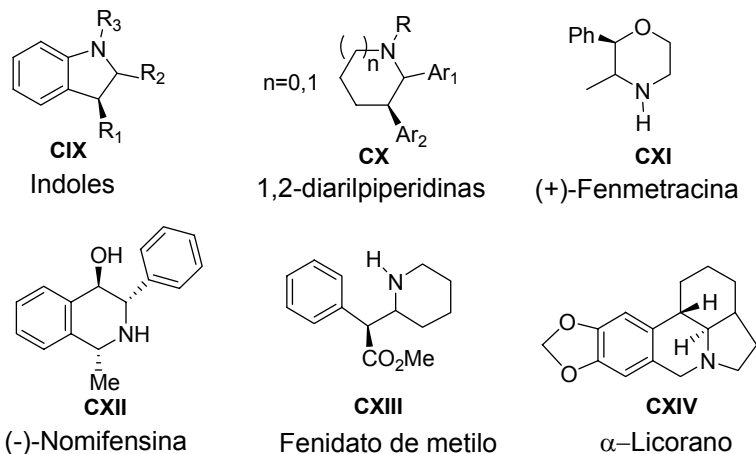


Figura 2.2

La importancia de las 1,2-diaril o 1-alkil-2-aril-etilaminas, se cifra también en ser precursores de otros muchos productos naturales con un alto potencial biológico. Entre otros muchos⁶⁴ podríamos destacar estructuras de tipo indolina (**CIX**)⁶⁵, 1,2-diarilpiperidina (**CX**)⁶⁶ y compuestos tales como la (+)-Fenmetracina (**CXI**)⁶⁷, Nomifensina (**CXII**)⁶⁸, Fenidato de metilo (**CXIII**)⁶⁹ y α-Licorano (**CXIV**)⁷⁰ indicados en

63. (a) Anakabe, E.; Badía, D.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Recent Research Development in Organic Chemistry*, 2001, 5 (Pt. 1) 67-75. (b) Czarnokki, Z.; Arazny, Z. *Heterocycles*, **1999**, 51, 2871. (c) Matulenko, M. A.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 573 y referencias citadas en él.

64. Actualmente se encuentran más de 1.100.000 esqueletos con dicha estructura en una búsqueda general utilizando: *Sci-Finder Scholar 2006*.

65. Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Mealy, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5303.

66. Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Molins, E.; Espinosa, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5343.

67. Rothman, R. B.; Katsnelson, M.; Vu, N.; Partilla, J. S.; Dersch, C. M.; Blough, B. E.; Baumann, M. H. *Eur. J. Pharm.* **2002**, 447, 51.

68. (a) Anakabe, E.; Badía, D.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Recent. Res. Devel. Organic Chem.* **2001**, 5, 63. (b) Badía, D.; Carrillo, L.; Domínguez, E.; Tellitu, I. *Recent. Res. Devel. Organic Chem.* **1998**, 2, 359.

69. Davies, H. M. L.; Hopper, D. W.; Hansen, T.; Liu, Q.; Childers, S. R. *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 1799 y referencias citadas en él.

la Figura 2.2. Con estas observaciones, la necesidad de métodos alternativos y efectivos para la síntesis de estos fragmentos en su versión no racémica se plantea como un hecho significativamente importante. En este sentido, serían deseables métodos estereodivergentes, que permitan el acceso a distintas configuraciones a partir de compuestos de partida comunes.

2.2.- ANTECEDENTES

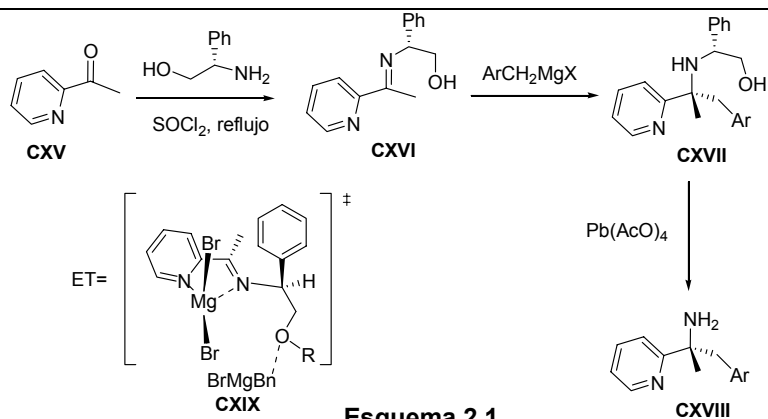
La estrategia más directa para la formación de enlaces simples C-N es la reacción de adición nucleófila (A_N) de diferentes y organometálicos a dobles enlaces C=N de iminas y sus derivados. Esto constituye, sin duda, el mejor método para sintetizar aminas quirales desarrollado hasta el momento.⁷¹ Estos procesos suelen ser muy eficaces para la mayoría de los nucleófilos, excepto cuando se aplica a organometálicos de tipo bencílico que sólo conducen a rendimientos moderados y excesos enantioméricos bajos.

Ciñiéndonos a este proceso encontramos que *Spero y col.*, en el año 1997, detallaron la adición de haluros de bencil magnesio sobre N-alquilpiridinilmetilcetimas (**CVI**, Esquema 2.1) obteniendo, en todos los casos, rendimientos moderados (38-70%) y buenas diastereoselectividades (50-95%).⁷²

70. Yasuhara, T.; Osafune, E.; Nishimura, K.; Yamashita, M.; Yamada, K.-I.; Muraoka, O.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3043.

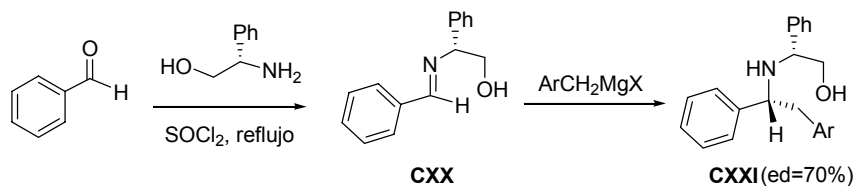
71. (a) Volkmann, R. A. *Comprehensive Organic Synthesis*; Schreiber, S. L. Ed.; Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 1, Capítulo 1.12 p. 355. (b) Risch, N.; Arend, M. En *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl): *Stereoselective Synthesis*; Helmechen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schauman, E. Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1995, E21b; D.1.4, p. 1833. (c) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895. (d) Pridgen, L. N. *Adv. Asymm. Synt.* **1997**, 2, 55.

72. Spero, D. M.; Kapadia, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5537.



Solo en el caso de adicionar como aditivo dos equivalentes de MgBr_2 se pudo conseguir la máxima diatereselectividad (95%) con un rendimiento del 70%. Sin embargo, la complejidad del sustrato de partida (derivados de piridina) y la necesidad de eliminar el auxiliar quiral con oxidantes fuertes y tóxicos como el $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ (**CXVII**, Esquema 2.1) limitaban considerablemente la aplicabilidad del método a compuestos con la estructura piridínica **CXVIII** (Esquema 2.1).

*Moreau*⁷³ y *Pridgen*⁷⁴ realizaron, independientemente, un estudio similar con la imina **CXX**, sintetizada a partir de benzaldehído y (*S*)-fenilglicidol como auxiliar quiral. En este caso se obtuvieron los productos de adición **CXXI** con excesos diastereoisoméricos moderados (hasta el 70%) (Esquema 2.2).



Dentro del amplio conjunto de iminas que contienen un auxiliar quiral formando parte de su estructura podemos destacar las *N*-sulfiniliminas surgidas a finales de los años 90.⁷⁵ La síntesis y química de estas compuestos ha sido desarrollada por los grupos de *Davis*⁷⁶ y *Ellman*⁷⁷ (Figura 2.3). Este tipo de iminas mostraron una alta

73. Moreau, P.; Essiz, M.; Merour, J.-Y.; Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 591.

74. Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1340.

75. Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2555.

76. Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13 y referencias citadas en él. Revisión sobre *N-p*-tolilsulfiniliminas: Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, 60,

reactividad con distintos organometálicos proporcionando rendimientos químicos y estereoquímicos excelentes.

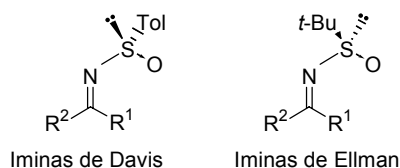
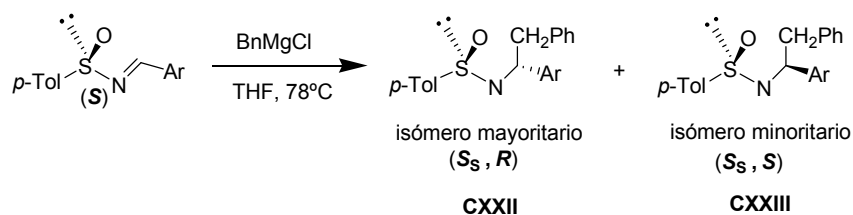


Figura 2.3

A pesar de esto, sus reacciones de bencilación, que conducirían a las 2-ariletilaminas, proceden únicamente con diastereoselectividades moderadas. El primer estudio exhaustivo de esta reacción, en el año 1997, lo realizó el grupo de *Moreau*⁷⁸ llevando a cabo la reacción del bromuro de bencilmagnesio con diferentes *N*-sulfinilaldiminas (Tabla 2.1).

- 8003 y Davis, F. A. *Asymm. Synth.* **2007**, 16. Referencias más recientes: (a) Davis, F.A.; Melamed, J. Y.; Sharik, S. S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8761. (b) Davis, F.A.; Zhang, Y.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 833. (c) Davis, F. A.; Xu, H.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2046. (d) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 836. (e) Davis, F. A.; Bowen, K. A.; Xu, H.; Velvadapu, V. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4174. (f) Davis, F. A.; Gaspari, P. M.; Nolt, B.; Xu, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9619.
77. Revisión sobre *N*-terc-butyliminas: Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984 y referencias citadas en él. Referencias más recientes: (a) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1645. (b) Weix, D. J.; Shi, Y.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1092. (c) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, Jonathan A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 626. (d) Beenen, M. A.; An, C.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6910.
78. Moreau, P.; Essiz, M.; Merour, J.-Y.; Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 591.

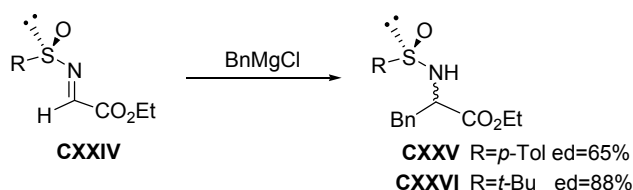
Tabla 2.1 Reacción de bromuro de bencilmagnesio con *N*-sulfiniliminas

Entrada	Ar-	ed (%)	Rdto. (%)
1	4-Metoxifenil-	74	76
2	Fenil-	64	61
3	1-Naftil-	70	55
4	4-diMetilaminofenil-	68	73
5	4-Clorofenil-	60	61
6	2-Benciloxifenil-	60	72

Indistintivamente, el uso de grupos ricos o pobres en electrones sólo mostró diastereoselectividades y rendimientos moderados (Tabla 2.1). Los autores no explicaron la falta de control en el del proceso, que condujo a mezclas de diastereoisómeros **CXXII** y **CXXIII** no separables por cromatografía en columna.

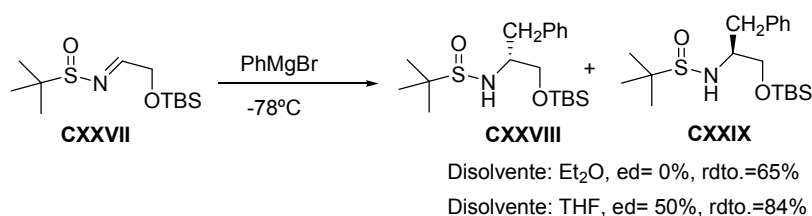
Posteriormente, el grupo de *Davis*, con objeto de obtener los aminoácidos derivados de la fenilalanina realizó la reacción diastereoselectiva sobre la *N*-*p*-tolilsulfinilimina proveniente del glioxalato de etilo (**CXXIV**, Esquema 2.3). Se volvieron a obtener diastereoselectividades moderadas, que fueron mejoradas hasta un ed=88%, cuando se utilizó la *N*-*terc*-butilsulfinilimina derivada (**CXXVI**, Esquema 2.3).⁷⁹

79. Davis, F. A.; McCoull, W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3396.



Esquema 2.3

Con la idea de obtener aminoalcoholes mediante la adición de bromuro de bencilmagnesio a las α -hidroxi-*N*-*tert*-butilsulfinilimas protegidas (**CXXVII**, Esquema 2.4), Barrow y col. sólo pudieron constatar, una vez más, la imposibilidad de introducir grupos bencílicos en las *N*-sulfinilimas de una forma altamente diastereoselectiva, ya que de nuevo se obtuvieron bajas o nulas diastereoselectividades en dicho propósito (Esquema 2.4).⁸⁰



Esquema 2.4

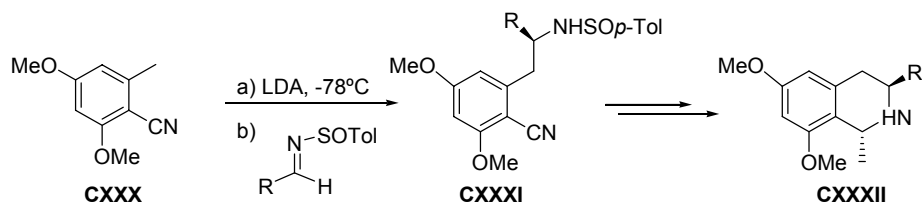
En otro contexto, centrado en la síntesis de las tetrahydroisoquinolinas **CXXXII** (Esquema 2.5), Davis realizó la adición de bencilcarbaniones *orto*-sustituídos a *N*-*p*-tolilsulfinilimas. En este caso, los resultados fueron positivos, debido a que un único diastereoisómero (**CXXXI**, Esquema 2.5) fue formado exclusivamente en las reacciones de los aniones derivados de la *orto*-carboxamida⁸¹ y *orto*-ciano⁸² con las *N*-sulfinilaldiminas alifáticas. Sin embargo, las reacciones con las *N*-sulfinilaldiminas arílicas transcurrieron con diastereoselectividades moderadas ($\text{de} = 76\text{--}80\%$), indicando que el proceso no era general (Esquema 2.5).⁸³

80. Barrow, J. C.; Ngo, P. L.; Pellicore, J. M.; Selnick, H. G.; Nantermet, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2051.

81. Davis, F. A.; Mohanty, P. K.; Burns, D. M.; Andemichael, Y. W. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3902.

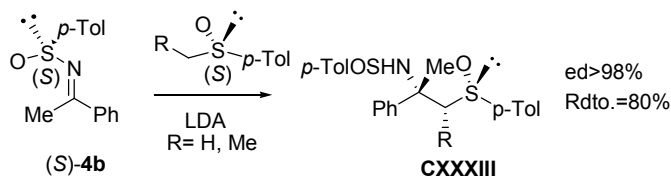
82. Davis, F. A.; Andemichael, Y. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 49, 3099.

83. Davis, F. A.; Pradyumna, K. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1290.



Esquema 2.5

Por otro lado y anterioridad, se estudió la reacción de doble inducción asimétrica que tenía lugar entre los α -sulfinilcarbaniones y las *N*-sulfinilaldiminas⁸⁴ y cetiminas⁸⁵ (Esquema 2.6). Los casos donde los materiales de partida poseían idéntica configuración en el azufre, *par cooperante* (también llamado consonante o “matched”), se lograba un control total en la estereoquímica de los dos centros estereogénicos formados. Por otro lado, cuando los reactivos poseen configuraciones opuestas en el azufre, los excesos diastereoisoméricos obtenidos son bajos (*no cooperante*, disonante o “missmatched”).



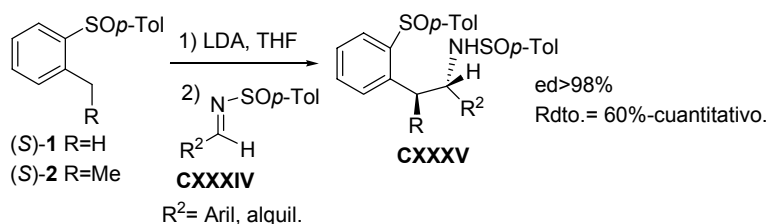
Esquema 2.6

Con todos estos antecedentes confirmamos que, hasta el año 2002, la bencilación altamente diastereoselectiva de *N*-sulfinilaminas constituía un problema sin resolver de forma satisfactoria. Por lo tanto nuestro grupo de investigación se propuso desarrollar la reacción de bencilación asimétrica de las *N*-sulfinilaldiminas. Cuando los *orto*-sulfinilcarbaniones derivados de (S)-1 y (S)-2 reaccionaron con las respectivas *N*-sulfinilaldiminas **CXXXIV** se observó, gracias a un proceso de doble inducción asimétrica, una total estereoselectividad, (Esquema 2.7). La reacción permitió obtener los esqueletos de 2-ariletilamina **CXXXV** con unos resultados excepcionales, donde la configuración de cada centro estereogénico formado estaba controlado por el grupo sulfinilo más cercano. Esta metodología permitió resolver

84. García Ruano, J. L.; Alcudia, A.; Prado, M.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Fernandez, I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2856.

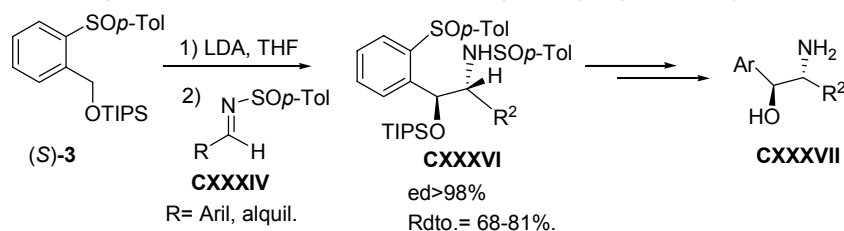
85. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Prado, M.; Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4454.

definitivamente el problema existente de la bencilación asimétrica de iminas, creandose dos centros quirales en una sólo etapa de reacción.⁸⁶



Esquema 2.7

Posteriormente, esta metodología fue empleada para la síntesis de 1,2-aminoalcoholes (**CXXXVII**),⁸⁷ compuestos ampliamente utilizados en catálisis asimétrica, como auxiliares quirales,⁸⁸ y que están presentes en un gran número de productos naturales.⁸⁹ Haciendo uso del carbanión derivado de (S)-3, y las N-sulfinilaldiminas se obtuvieron los 1,2-aminoalcoholes de configuración *anti* (**CXXXVI**), donde el resto R podía ser de naturaleza arílica o alquímica (Esquema 2.8).⁸⁷



Esquema 2.8

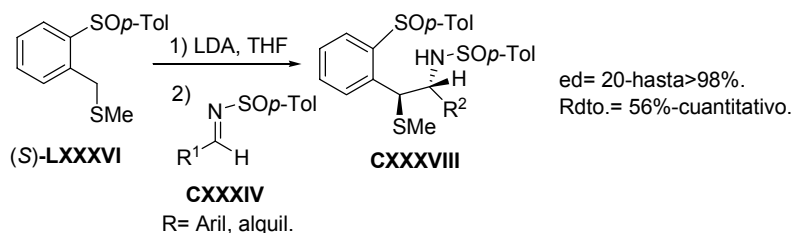
86. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 677.

87. García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4513.

88. (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. (c) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1121. (d) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag, Berlin, 1999. (e) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; VCH: New York, 2000. (f) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561. (g) Bonini, C.; Righi, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4981. (h) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Xin, C.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262.

89. (a) Nicolau, K. C.; Mitchel, H. J.; van Delft, F. L.; Rubsam, F.; Rodriguez, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, 37, 1871. (b) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, 38, 750. (c) Kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, 38, 1532. (d) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561.

A continuación, partiendo de la misma estrategia, *Sanz Tejedor y col.* desarrollaron la síntesis de los 1,2-aminosulfuros,⁹⁰ los cuales han sido empleados exhaustivamente como ligandos quirales en catálisis asimétrica. Así la reacción del *orto*-sulfinilcarbanión (S)-LXXXVI con las *N*-sulfinilaldiminas.⁹¹ Los resultados fueron también excepcionales, mostrando un curso estereoquímico similar al de los casos anteriores (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

Como se puede deducir de las reacciones indicadas, de los sulfinilcarbaniones derivados de (S)-1, (S)-2 y (S)-3 con las *N*-sulfinilaldiminas permitieron la formación de aminas cuyos esqueletos poseen dos carbonos terciarios en una sola etapa de reacción, con lo que se resolvió definitivamente el problema de la bencilación estereoselectiva de iminas. Alcanzado este punto, nos planteamos un reto más ambicioso consistente en la consecución de *t*-alquilaminas enantioméricamente puras, mediante reacción de los estos carbaniones con las *N*-sulfinilcetiminas.

Las reacciones de adición de reactivos organometálicos a *N*-sulfinilcetiminas han sido poco exploradas probablemente debido a su menor reactividad y a la fácil enolización de sus hidrógenos en posición α respecto del enlace imínico.⁹² Además, uno de los grandes inconvenientes del uso de las cetiminas es su isomerización *E-Z* (las aldminas no presentan este problema), que provoca una disminución de la

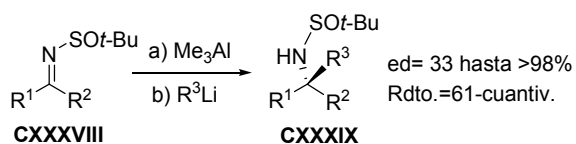
90. (a) Page, P. C. B.; Heaney, H.; Reignier, S.; Rassias, G. A. *Synlett* **2003**, 22. (b) Sott, R.; Granander, J.; Dine'r, P.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 267. (c) Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; Spek, A. L.; Schoemaker, H. E.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 3010.

91. Arroyo, Y.; Rodríguez, F.; Santos, M.; Sanz Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1035.

92. (a) Stork, G.; Dowd, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2178. (b) Hua, D. H.; Miao, S. W.; Chen, J. S.; Iguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4. (c) Hua, D. H.; Lagneau, N.; Wang, H.; Chen, J. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 349.

diastereoselectividad. Todos estos factores disminuyen el atractivo de las cetiminas como electrófilos.

Como ha sido comentado anteriormente este problema fue desafiado por primera vez por el grupo de Spero^{72,93} quien consiguió moderadas estereoselectividades con rendimientos aceptables. En el año 1999, Ellman y col. proporcionaron una solución bastante general mediante la adición de organolíticos y magnesianos a las *N*-terc-butilsulfinil cetiminas **CXXXVIII**, en presencia de cantidades estequiométricas de Me₃Al. Las aminas quirales **CXXXIX**, se obtienen con rendimientos buenos y diastereoselectividades altas (Esquema 2.10).⁹⁴ No obstante, el método no se ha aplicado nunca a aniones bencílicos.



Esquema 2.10

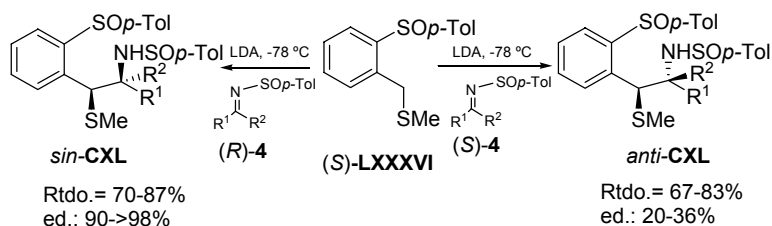
Recientemente, Sanz-Tejedor y col. han llevado a cabo el estudio de (S)-**LXXXVI** con las *N*-sulfinilcetiminas **4** (Esquema 2.11).⁹⁵ El proceso resultó ser estereodivergente, siendo dependiente la esterequímica (*anti* o *sin*) del aminosulfuro resultante de la configuración utilizada en la *N*-sulfinilcetiminas. De este modo cuando se utilizan la cetiminas (S)-**4** se obtiene mayoritariamente el *anti*-**CXL** y con la cetimina de configuración opuesta se obtiene la *sin*-**CXL**. La reacción fue más diastereoselectiva para las *N*-sulfinilcetiminas de configuración *R*, ya que, en algunos casos, se llegó a un control total de la estereoquímica de los dos centros estereogénicos creados en la reacción.

72. Spero, D. M.; Kapadia, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5537.

93. Steining, A. G.; Spero, M. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2406.

94. Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.

95. Arroyo, Y.; Meana, A.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 764.

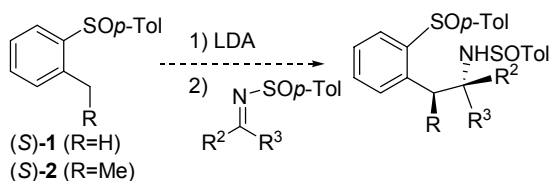


Esquema 2.11

2.3.- OBJETIVOS

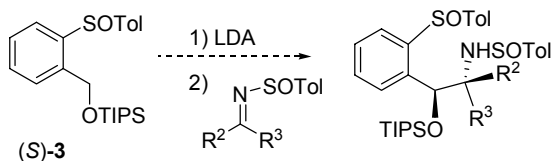
Sobre esta base nos planteamos tres objetivos bien definidos:

1) Estudio de las reacciones de bencilación de *N*-sulfinilcetimas con *orto*-sulfinil bencilcarbaniones derivados de (S)-1-2 (Esquema 2.12). Con él se pretende conocer la influencia de los problemas tales como las enolización y la isomerización E/Z en estas adicciones nucleófilas. Estas reacciones darían acceso a esqueletos de 2-ariletilamina y 1,2-diariletilamina, con la creación de dos centros quirales, uno de ellos cuaternario, de los cuales existen pocos precedentes en la bibliografía.



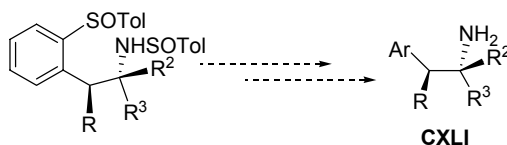
Esquema 2.12

2) Llevar a cabo la bencilación de *N*-sulfinilcetimas utilizando el *orto*-sulfinil bencilcarbanion derivado de (S)-3, con la intención de obtener distintos *t*-alquilaminoalcoholes (Esquema 2.13). Estos compuestos son difíciles de obtener por otros métodos y tampoco existen muchos precedentes en la literatura.



Esquema 2.13

3) Estudiar la reacción de desulfinilación y elaboración de esqueletos con objeto de obtener productos de alto valor sintético y biológico **CXLI** (Esquema 2.14).

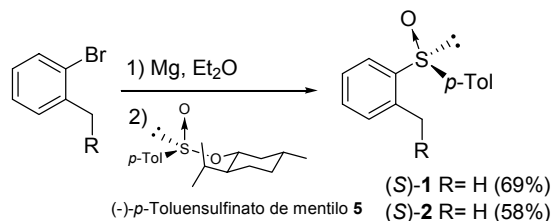


Esquema 2.14

2.4. REACCIONES DE ADICIÓN DE γ -SULFINILCARBANIONES A DIFERENTES (R)- Y (S)- N-SULFINILCETIMINAS.

2.4.1. Síntesis de precursores

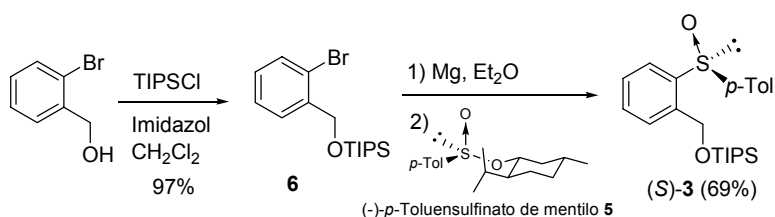
Los sulfóxidos (S)-**1** y (S)-**2** se prepararon siguiendo la metodología desarrollada por Solladié.⁹⁶ La reacción de los magnesianos de 2-bromotolueno y 2-bromoetilbenceno con (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo **5**, proporcionó (S)-**1** y (S)-**2** con rendimientos del 69% y 58%, respectivamente (Esquema 2.15).



Esquema 2.15

La síntesis del sulfóxido (S)-**3** se realizó mediante la secuencia indicada en el Esquema 2.16. Inicialmente se protegió el grupo hidroxilo del alcohol bencílico comercial con cloruro de trisopropilsililo, dando lugar a **6** en rendimiento prácticamente cuantitativo. Posteriormente, la formación del reactivo de Grignard a partir de **6** y su reacción con (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo condujo a **3** con buen rendimiento (Esquema 2.16).

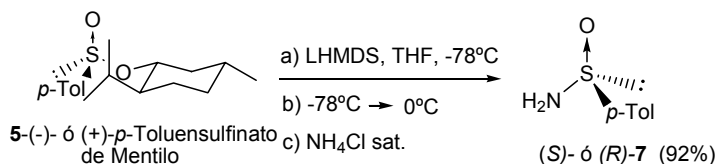
96. Mioslowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.



Esquema 2.16

2.4.2. Síntesis de las (*R*)- y (*S*)- *N*-sulfinilcetiminas **4**

La obtención de la (*S*)- ó (*R*)- *p*-toluensulfinamida **7**, material de partida para la síntesis de las diferentes *N*-sulfinilcetiminas, se llevo a cabo utilizando el procedimiento establecido por Davis⁹⁷ y consistente en la reacción de *p*-toluensulfinato de mentilo **5** con LHMDs (92% de rendimiento, Esquema 2.17).

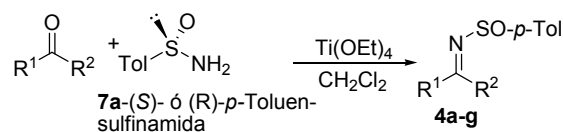


Esquema 2.17

Las *N*-sulfinilcetiminas **4**, necesarias para este estudio, se prepararon por condensación de cetonas comerciales con la correspondiente (*S*)- ó (*R*)- *p*-toluensulfinamida **7a**, disueltas en diclorometano en presencia de $\text{Ti}(\text{EtO})_4$ como catalizador (Esquema 2.18), según procedimiento desarrollado por Davis.⁹⁸ Ligeras modificaciones nos permitieron mejorar apreciablemente los rendimientos (Parte II). Estas modificaciones consistían en sustituir el agua adicionada por metanol e introducir unas gotas de una disolución saturada de NaHCO_3 .

97. Davis, F. A.; Reddy, D. E.; Szezewyck, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6229.

98. Davis, F. A.; Lee, Seung; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

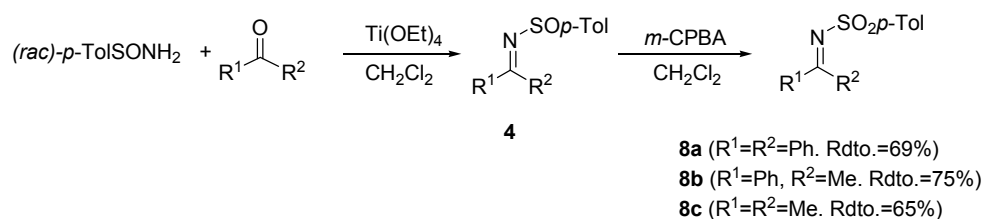
Tabla 2.2. Síntesis de las diferente N-sulfinilcetiminas.

Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rtdo.(%)
1	Ph-	Ph-	4a	79
2	Ph-	Me-	4b	78
3	p-MeOC ₆ H ₄ -	Me-	4c	73
4	p-MeC ₆ H ₄ -	Me-	4d	63
5	p-CNC ₆ H ₄ -	Me-	4e	77
6	p-BrC ₆ H ₄ -	Me-	4f	73
7	i-Pr-	Me-	4g	65

Como se expondrá a continuación se utilizaron diferentes N-sulfinilcetiminas. Muchas de las rutas indicadas en la literatura para preparar las N-sulfinilcetiminas utilizadas en nuestro estudio hacen uso de métodos complejos y, a veces, escasamente reproducibles.⁹⁹ Nos propusimos desarrollar una nueva metodología que condujera a este tipo de compuestos. Dicho método está esquematizado en el Esquema 2.18 y será ampliamente expuesto Parte II (capítulo 7).¹⁰⁰

41. (a) Love, B. E.; Raje, P. S.; Willimas, T. C., II. *Synlett* **1994**, 493. (b) Lee, K. Y.; Lee, C. C.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231 y referencias citadas allí. (c) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561. (d) Georg, G. I.; Harriman, G. C. B.; Peterson, S. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7366. (e) Ram, R. N.; Khan, A. A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 841. (f) Jin, T.; Feng, G.; Yang, M.; Li, T. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1277. (g) Davis, F. A.; Lamendola, J., Jr.; Nadir, U.; Kluger, E. W.; Sedergran, T. C.; Panunto, T. W.; Billmers, R.; Jenkins, R., Jr.; Turchi, I. J.; Watson, W. H.; Chen, J. S.; Kimura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000.

100. (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *6*, 179. (b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A.; Cid, M. B. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 129.

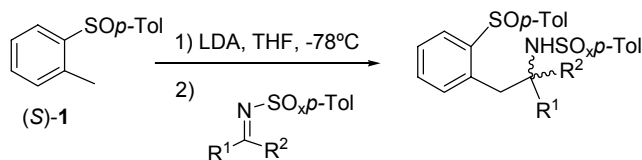


Esquema 2.18

2.4.2. Reacciones de adición de γ -sulfinilcarbaniones a diferentes (R)- y (S)- N-sulfinilcetiminas.

Inicialmente, con objeto de evaluar los problemas de reactividad y selectividad e identificar, en su caso, la naturaleza del par cooperante y del no cooperante, se estudiaron las reacciones de adición del sulfóxido (S)-**1** a diferentes N-sulfonyl y N-sulfinilcetiminas. Los resultados se muestran en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3. Adición de (S)-**1** a N-sulfinil y N-sulfonyl cetiminas



Entrada	Cetimina	Producto (Rdto. %)	ed (%)	Conversión (%)
1	PhMeC=NSO ₂ <i>p</i> -Tol (8b)	(0)	-	---
2	PhPhC=NSO ₂ <i>p</i> -Tol (8a)	9 (89)	-	100
3	(S)-PhMeC=NSO ₂ <i>p</i> -Tol (4b)	10a/10b (51)	34	58
4	(R)-PhMeC=NSO ₂ <i>p</i> -Tol (4b)	11 (75)	≥98	100

La reacción de (S)-**1** con N-sulfonyl cetimina **8b** (entrada 1, Tabla 2.3) no tuvo lugar, recuperándose el material de partida inalterado. Esta falta de reactividad fue interpretada como una consecuencia de la rápida enolización de los protones en α de la cetimina. En apoyo de esta interpretación, la reacción de (S)-**1** con la N-sulfonylimina **8a**, derivada de la benzofenona, y carente de hidrógenos enolizables en posición α , evolucionó completamente hasta el producto deseado **9**, que pudo ser aislado con un rendimiento del 89% (entrada 2, Tabla 2.3). El resultado obtenido con **8a**, menos reactiva que **8b** por razones estéricas, avala que no sea la falta de reactividad de ésta última la responsable de su inercia química. La rápida formación de la enamina derivada de **8b**, inerte al ataque nucleófilo, debe ser la causa de su

falta de reactividad. Las N-sulfinilcetiminas tienen mayor tendencia que las N-sulfinilaldiminas a formar enaminas y son menos reactivas.

A continuación, procedimos a estudiar las reacciones de (S)-**1** con N-sulfinilcetiminas. Sorprendentemente, en este caso sí se produjo la reacción de adición a la cetimina, a pesar de poseer en su estructura protones enolizables α al doble enlace C=N. No obstante, la reactividad depende de la configuración del electrófilo. La cetimina (R)-**4b** condujo a un solo diastereoisómero (**11**) que se obtuvo con un buen rendimiento (entrada 4, Tabla 2.3). Sin embargo, cuando se parte de (S)-**4b**, se obtiene una mezcla de diastereoisómeros, **10a** y **10b** en una proporción 66/34 con una conversión moderada (entrada 3, Tabla 2.3). Este resultado indica la existencia de un par cooperante que, a diferencia de lo que sucedía en las N-sulfinilaldiminas, es el formado por los reactivos con distinta configuración en sus estéreocentros (S)-**1** y (R)-**4b**. Por otra parte, las diferencias entre ambos pares se extiende también a la reactividad, siendo el par cooperante mucho más efectivo (entrada 4, Tabla 2.3).

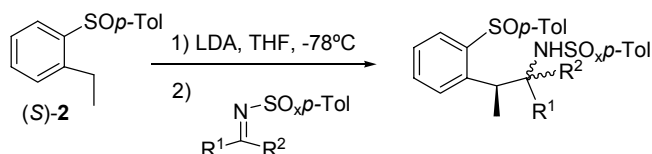
Posteriormente, realizamos un estudio similar con el carbanión derivado del sulfóxido (S)-**2** para determinar el posible efecto de un grupo metilo en la posición bencílica y determinar el resultado de tener un centro proquiral en el carbanión. La reacción con la N-sulfinilcetimina **8b** fue realizado bajo diferentes condiciones: cambiando el orden de adición de los reactivos (entradas 1 y 2, Tabla 2.4), el número de equivalentes del carbanión (entrada 3, Tabla 2.4) e incluso la temperatura (detectando la más adecuada a -78 °C). En todos los casos la reacción tuvo lugar con una muy baja conversión (10-15%), obteniéndose dos diastereoisómeros, **12a** y **12b**, en una proporción diastereoisomérica de 90:10. Este dato contrasta con el obtenido a partir del sulfóxido (S)-**1** (entrada 1, Tabla 2.3), con el que no se obtuvo ninguna transformación.

Las bajas conversiones obtenidas en las entradas 1-3 (Tabla 2.4) y los datos recogidos en la bibliografía¹⁰¹ sugerían que la enolización de los protones en posición α de las N-sulfinilcetiminas debía ser más rápida que el ataque nucleófilo del carbanión a la cetimina. En apoyo de esta interpretación se encuentran los resultados obtenidos en las reacciones con la N-sulfinilcetimina **8c**, proveniente de acetona, con un mayor número de hidrógenos en posición α , y con **8a** carente de tales hidrógenos. La reacción del carbanión derivado de (S)-**2** con la N-sulfinilcetimina **8c**, no dio lugar a producto alguno, recuperándose el sulfóxido inalterado (entrada 4, Tabla 2.4). Sin embargo, con la cetimina derivada de benzofenona **8a** (entrada 5, Tabla 2.4), el

101. Ma, Y.; Lobkovsky, E.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2335.

proceso transcurrió con una conversión completa formándose un solo diastereoisómero **13** en un 94% de rendimiento.

Tabla 2.4. Adición de (S)-**2** a N-tioiminas derivadas



Entrada	Cetimina	Producto (Rdto. %)	ed (%)
1	PhMeC=NSO ₂ p-Tol (8b)	12a+12b (10)	80
2	PhMeC=NSO ₂ p-Tol (8b)	12a+12b (10)	80 ^a
3	PhMeC=NSO ₂ p-Tol (8b)	12a+12b (8)	80 ^b
4	Me ₂ C=NMeSO ₂ p-Tol (8c)	Material de partida	-
5	PhPhC=NSO ₂ p-Tol (8a)	13 (94)	≥98
6	(R)-PhMeC=NSOp-Tol (4b)	<i>sin-14b</i> (80)	≥98
7	(S)-PhMeC=NSOp-Tol (4b)	<i>anti-14b</i> (85)	≥98
8	(S)-PhMeC=NSOp-Tol (4b)	<i>anti-14b/15</i> (50)	20 ^c

^a Adición inversa. ^b Dos equivalentes de (S)-**2**-Li. ^c 6 Equiv. de HMPA fueron añadidos.

La configuración absoluta de **13** fue inequívocamente determinada por difracción de rayos-X (Figura 2.4).¹⁰² Este resultado demuestra también la existencia de un control total de la estereoselectividad sobre el centro bencílico ejercido por el sulfóxido en posición *orto*-. Dicho control es idéntico al observado en las reacciones con aldiminas ya que a partir de (S)-**2** se obtuvo también la configuración (S)- en el carbono bencílico. Aunque la asignación configuracional de **12a** y **12b** no se ha llevado a cabo, parece razonable suponer que ambas deben poseer también

102. Las coordenadas atómicas del compuesto **13** fueron depositadas en: "Cambridge Crystallographic data Centre" (número de depósito CCDC 271792). Las coordenadas pueden ser obtenidas por petición al Director del "Cambridge Crystallographic Data Centre", 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K.

configuración *S* en el carbono bencílico contiguo al anillo sulfinilado (debido al control ejercido por el sulfóxido) y ser epímeros en el carbono amínico.

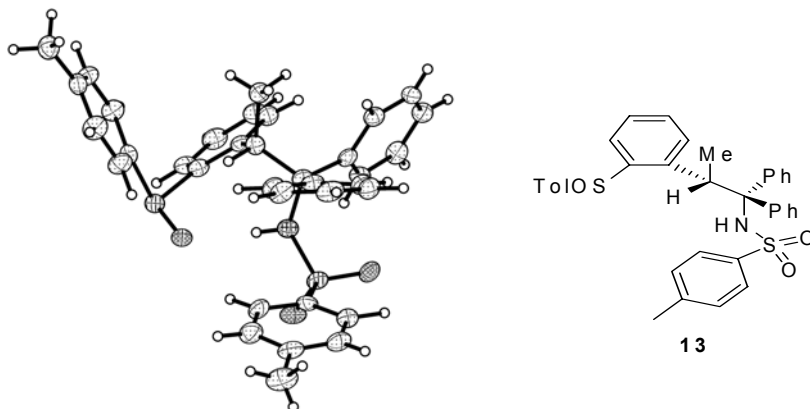


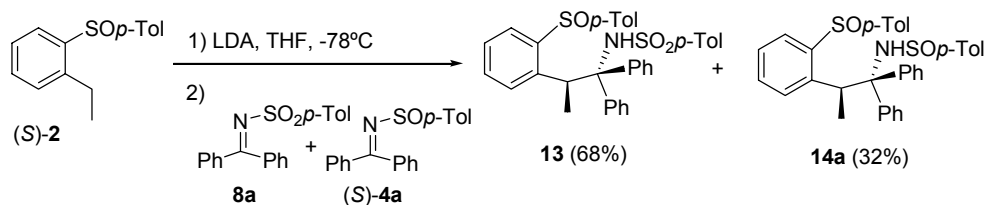
Figura 2.4

Por otra parte, ensayamos la reacción del carbanión derivado de (*S*)-**2** con *N*-*p*-tolilsulfinilcetimina **4b** en sus dos posibles configuraciones. Esto nos permitiría identificar, si los hubiere, el par cooperante y el no cooperante. La reacción de (*S*)-**2** con (*S*)-*N*-*p*-tolilsulfinilcetimina **4b** evolucionó a un único diastereoisómero *anti*-**14b** con una conversión total, un rendimiento del 80% y un $ee \geq 98\%$ (Entrada 7, Tabla 2.4). Este resultado indicaba que los reactivos con idéntica configuración en el azufre sulfinílico, constituían un par cooperante (entrada 4, Tabla 2.3).

Asombrosamente, cuando se realiza la reacción del carbanión derivado de (*S*)-**2** con la (*R*)-*N*-*p*-tolilsulfinilcetimina **4b**, la reacción también condujo a un único diastereoisómero, *sin*-**14b**, con rendimiento del 80% (entrada 6, Tabla 2.4). Esto sugería que la combinación de reactivos con diferente configuración en el azufre también se comportaba como par cooperante. Examinada la estereoquímica de los productos obtenidos en ambos casos se pudo constatar que la del primero era *anti* y la del segundo *sin* (véase más adelante). Este resultado evidenciaba que la reacción implicando cetiminas era sintéticamente más valiosa que la de las aldminas ya que se conseguiría la estereoquímica deseada de las aminas (*sin* o *anti*) de forma completamente estereocontrolada, eligiendo la configuración apropiada de la sulfinilcetimina de partida.

Finalmente, realizamos la reacción de (S)-**2** con la cetimina (S)-**4b** en presencia de un agente con capacidad de secuestrar iones litio, como es la HMPA (entrada 8, Tabla 2.4). Se obtuvo un bajo rendimiento de una mezcla de dos diastereoisómeros *anti*-**4b** y **15**, presumiblemente epímeros en la posición bencílica, por similitud con el resultado obtenido en la reacción de (S)-**2** con las cetonas.³⁷ Esta suposición no se ha confirmado.

No resulta fácil justificar la mayor reactividad de las *N*-sulfinilcetiminas con respecto de sus homologas *N*-sulfonilcetiminas derivadas. Éstas poseen mayor acidez en sus protones (las hace más fácilmente enolizables y, por tanto, menos reactivas), pero también deben ser mejores electrófilos frente a los carbaniones, por lo que ambos efectos podrían contrarrestarse. En la medida en que uno de estos factores fuera más importante que el otro, los datos experimentales podrían explicarse satisfactoriamente. Así, si la reactividad de *N*-sulfinil y *N*-sulfoniliminas no es demasiado diferente, y si persiste una notable diferencia en la acidez de los protones en α , los resultados obtenidos podrían ser racionalizados. Según esta hipótesis, el efecto de la función de azufre sobre la acidez (provocando una mayor facilidad en la enolización en las *N*-sulfinilcetiminas que en las sulfonil derivadas correspondientes) es mucho mayor que su influencia sobre la reactividad, que continuaría siendo grande. Aunque parezca una cuestión baladí, nos interesaba aclarar este punto en relación con el mecanismo de la reacción. Para ello, realizamos la reacción de del carbanión derivado de (S)-**2**, con un equivalente de la *N*-sulfonilcetimina **8a** (sin hidrógenos en α) y otro de la *N*-sulfinilcetimina (S)-**4a** (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

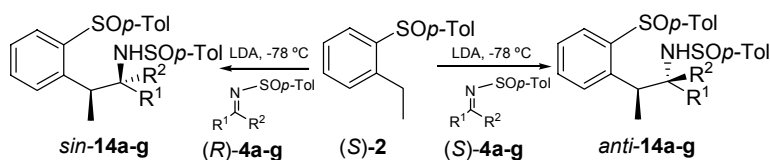
Cuando la desaparición del nucleófilo es completa se identifica una mezcla 68/32 de la sulfonilamida **13** y la sulfinilamida **14a** (Esquema 2.19), recuperándose sin

37. García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fisher, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736.

reaccionar una mezcla de N-sulfinilcetimina **8a** y N-sulfinilcetimina (S)-**4a** aproximadamente en una proporción 30/70. Este resultado indica que la velocidad de evolución de las N-sulfinilcetiminas es solamente dos veces mayor que la de la N-sulfinilcetimina, lo cual no se ajusta a los datos de la bibliografía, que predicen una reactividad mucho mayor para las N-sulfinilcetiminas.

Una vez obtenidos estos datos preliminares, una serie de N-sulfinilcetiminas **4a-g** de ambas configuraciones fueron sometidas a reacción, con objeto de comprobar su generalidad (Tabla 2.5). El carbanion de (S)-**2** con la N-sulfinilcetimina (S)-**4a** procede con una diastereoselectividad completa a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ obteniéndose el compuesto **14a** como único producto (entrada 1, Tabla 2.5). Los mismos resultados fueron obtenidos cuando dicha transformación se realizó con distintas (S)-N-sulfinilcetiminas portadoras de grupos electrón-donadores o débilmente electrón-atrayentes sobre su anillo aromático, lo que permite sintetizar las aminas *anti* con rendimientos buenos y diastereoselectividades excelentes (entradas 1-5, Tabla 2.5).

El único resultado insatisfactorio se obtuvo cuando la reacción se realizó con la N-sulfinilcetimina **4e** portadora de un grupo *p*-CN fuertemente electrón-atrayente en el anillo. La diastereoselectividad disminuye considerablemente, lográndose una mezcla de diastereoisómeros *anti*-**12e**/*sin*-**12e'** (ed=50%) con un rendimiento moderado (entrada 6, Tabla 2.5). El carbono imínico de **4e** es mucho más deficitario que el del resto de las cetiminas, debido a la presencia del anillo desactivado, y debería ser mucho más reactivo frente a los nucleófilos. No obstante, los datos disponibles no muestran esta previsible mayor reactividad, lo que podría deberse a que el grupo nitrilo disminuye la densidad electrónica sobre el nitrógeno imínico impidiendo su coordinación con el litio del carbanión lo que ralentiza la reacción y provocan una disminución de la diastereoselectividad.

Tabla 2.5. Adición de (S)-2 a (S)- y (R)-N-sulfinilcetiminas

Entrada	R ¹	R ²	Cetimina (config.)	Producto (% rdt.)	%de (config. at C-1)
1	Ph-	Ph-	4a (S)	14a (73)	≥98 (-)
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -	Me-	4c (S)	<i>anti</i> - 14c (66)	≥98 (R)
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ -	Me-	4d (S)	<i>anti</i> - 14d (69)	≥98 (R)
4	Ph-	Me-	4b (S)	<i>anti</i> - 14b (80)	≥98 (R)
5	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ -	Me-	4f (S)	<i>anti</i> - 14f (64)	≥98 (R)
6	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ -	Me-	4e (S)	<i>anti</i> - 14e / <i>sin</i> - 14e' (41) ^c	50 (R)
7 ^a	<i>i</i> -Pr-	Me-	16g (S) ^b	<i>anti</i> - 14g (58)	≥98 (R)
8	<i>i</i> -Pr-	Me-	4g (S)	-	-
9	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -	Me-	4c (R)	<i>sin</i> - 14c (67)	≥98 (S)
10	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ -	Me-	4d (R)	<i>sin</i> - 14d (73)	≥98 (S)
11	Ph-	Me-	4b (R)	<i>sin</i> - 14b (70)	≥98 (S)
12	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ -	Me-	4f (R)	<i>sin</i> - 14f (61)	≥98 (S)
13	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ -	Me-	4e (R)	<i>sin</i> - 14e / <i>anti</i> - 14e' (40) ^c	55 (S)
14 ^a	<i>i</i> -Pr-	Me-	16g (R) ^b	<i>sin</i> - 14g (58)	≥98 (S)
15	<i>i</i> -Pr-	Me-	4g (R)	-	-

^a Reacción realizada en presencia de Me₃Al. ^b *N*-*tert*-butilsulfinilcetimina **16g** fue usada como electrófilo en lugar de la *N*-tolilsulfinilcetimina **4g**. ^c Rdto. combinado.

El comportamiento de las *N*-sulfinilcetiminas **4b-g** de configuración *R* fue también excelente. Sus reacciones con (S)-2 son completamente estereoselectivas conduciendo a un único diastereoisómero de las *sin*-aminas con rendimientos aceptables (entradas 9-13, Tabla 2.5). Estos resultados hacen evidente que es posible obtener las aminas de la configuración deseada (*sin* o *anti*) eligiendo la configuración apropiada del grupo *N*-sulfinilo. En estas reacciones, el azufre del nucleófilo controla totalmente la configuración del centro bencílico, mientras que el del electrófilo lo hace sobre el carbono amínico.

Cuando se realizaron las reacciones de (S)-**2** con las cetiminas (S)-**4g** y (R)-**4g**, derivadas de la *i*-propilmetilcetona, se recuperaron los materiales de partida inalterados (entradas 8 y 15, Tabla 2.5). La mayor facilidad de enolización de estas cetonas con dos restos alifáticos justifican este comportamiento. Ante una situación similar, Ellman encontró que haciendo uso de AlMe₃ como catalizador, se podían realizar adecuadamente reacciones de diferentes organometálicos con *N*-*t*-butilsulfinilcetiminas.⁹⁴ Cuando tratamos de hacer las reacciones de (S)-**2** con (R)- y (S)-**4g** catalizadas por AlMe₃ obtuvimos mezclas de productos de descomposición. Este resultado sugeriría que las sulfiniliminas de partida se descomponían en presencia del catalizador. Para comprobar esta suposición se preparó la *N*-*t*-butilsulfinilimina racémica **16g**, más estable que la correspondiente *N*-*p*-tolilsulfinilcetimina en presencia de AlMe₃. La reacción de (*rac*)-**16g** con (S)-**2**, en presencia de AlMe₃ dio lugar a una mezcla 1:1 *anti*-**14g** y *sin*-**14g**, fácilmente separable por cromatografía (entradas 7 y 14, Tabla 2.5). El resultado nos pone de relieve que el método es general y puede ser también aplicado a las iminas derivadas de cetonas alifáticas, sin más que utilizar las *N*-*t*-butilsulfinilcetiminas y AlMe₃ (en vez de las *p*-tolilsulfinilderivadas) como electrófilos.

2.4.3. Eliminación del grupo sulfinilo y correlación química

Una vez establecida la síntesis de los sustratos se procedió a su asignación configuracional. Para ello, se realizó la cristalización de un cabeza de serie, el compuesto *anti*-**14c**,¹⁰³ y se llevó a cabo su análisis por difracción de rayos X. De esta manera se estableció inequívocamente que la configuración absoluta del carbono quiral amínico es *R*, y la del correspondiente centro bencílico es *S* (Figura 2.5). El resto de los productos *anti* se asignaron sobre la base de que el curso estereoquímico transcurre del mismo modo.

94. Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.

103. Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de *anti*-**14c** fue depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (número de depósito CCDC 254168).

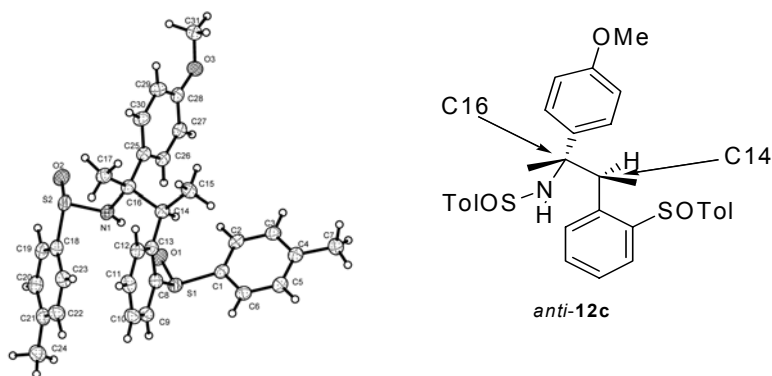
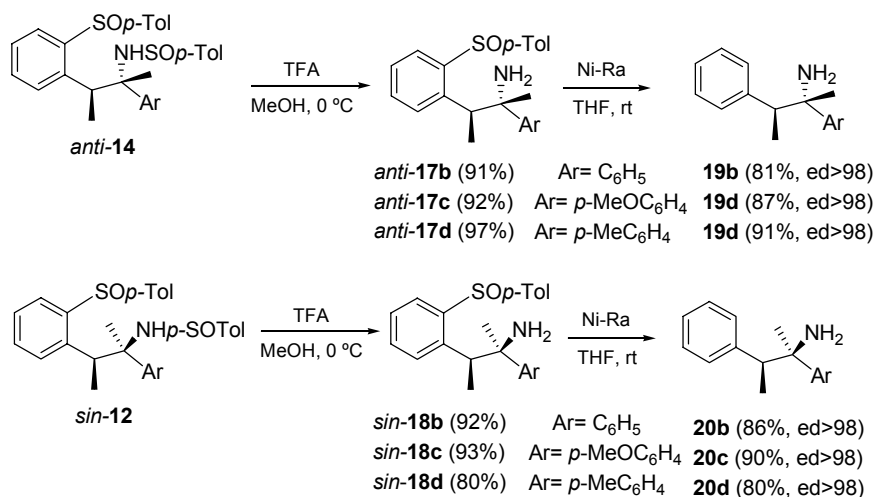


Figura 2.5

Como confirmación de las configuraciones asignadas llevamos a cabo la correlación química de algunos de los sustratos. En concreto los compuestos *anti-14b*, *anti-14c*, *anti-14d* y *sin-14b*, *sin-14c* y *sin-14d*. La eliminación del grupo *N*-sulfinilo por metanolisis ácida con TFA conduce a las aminas libres *anti-17b-d* y a las *sin-18b-d* en unos rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 2.20). Todos estos compuestos difieren en sus ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, como corresponde a su naturaleza diastereoisomérica.

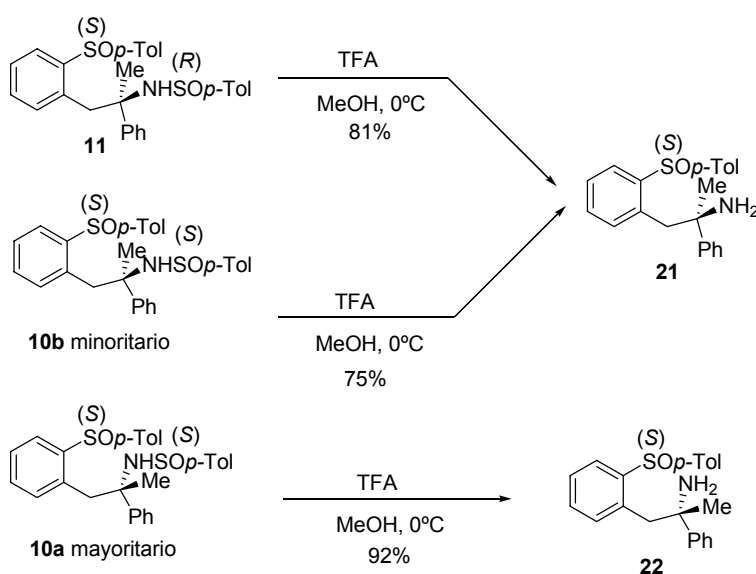


Esquema 2.20

La hidrogenólisis de el enlace C-S de estos aminosulfóxidos *anti-17b-d* y *sin-18b-d* con Ni-Ra, condujo con muy buenos rendimientos (80-91%), y en condiciones muy

suaves, a las aminas libres *anti*-(2*S*,3*S*)-**19b-d** y *sin*-(2*R*,3*S*)-**20b-d** (Esquema 2.20). En ninguno de los casos observamos epimerización en el carbono portador del grupo amino bajo estas condiciones de desulfinilación, a diferencia de resultados obtenidos con otros sustratos.¹⁰⁴

Para el caso de los compuestos **10a**, **10b** y **11**, pudieron ser correlacionados entre sí mediante metanolisis ácida. Los compuestos **10b** y **11** tenían la misma configuración en el centro de la amina, sin embargo diferían en la configuración de la *N*-sulfinilamida (Esquema 2.21). Una vez producida la metanolisis ácida se obtuvo el mismo compuesto **21**, con las mismas características espectroscópicas e idéntica rotación óptica. La metanolisis ácida del compuesto **10a** conduce a la amina **22**, cuyos parámetros espectroscópicos y rotación óptica son diferentes a los de **21**, indicando que eran epímeros en el centro de la amina.



Esquema 2.21

104. En algunos casos, el Ni-Ra ha producido la epimerización de centros quirales. Vease: García Ruano, J. L.; Paredes, C. G.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2935 y referencias citadas en él.

2.4.4. Síntesis de *t*-alquilaminoalcoholes

La importancia de los β -aminoalcoholes enantioméricamente puros en el campo de la farmacología¹⁰⁵ ha aumentado de manera exponencial en los últimos años. Asimismo, la utilización de los β -aminoalcoholes como auxiliares quirales o ligandos en catálisis asimétrica¹⁰⁶ y como soporte en fase sólida de HPLC¹⁰⁷ ha forzado la búsqueda de nuevos métodos de preparación.

Los buenos resultados obtenidos en la síntesis de las aminas *sin* y *anti*, nos llevo a plantearnos un segundo objetivo: evaluar el comportamiento del alcohol bencílico protegido (S)-**3** frente a cetiminas, con el fin de sintetizar β -aminoalcoholes en sus dos configuraciones posibles (*sin* y *anti*).¹⁰⁸ Estos 1,2-aminoalcoholes podrían tener una gran importancia debido a las restricciones conformacionales impuestas por el centro cuaternario. En la bibliografía han sido descritos pocos ejemplos de 1,2-aminoalcoholes trisustituídos en forma enantioméricamente pura.¹⁰⁹

La reacción del compuesto (S)-**3** con LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posterior adición de la *N*-sulfinilcetimina (S)-**4b** proporcionó el aminoalcohol *anti*-**23** (55%) como un único diastereoisómero (Esquema 2.22). La ruptura del enlace N-S por metanolisis ácida seguida de hidrogenolisis del enlace C-S con Níquel-Raney, permite obtener el 1,2-aminoalcohol protegido **24** enantioméricamente puro (Esquema 2.22).

105. Aminoalcoholes importantes: (a) Kingston, D. C. I. *Pharmac. Ther.* **1991**, *52*, 1. (b) Dochiato, E.; Jones, J. B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4199. (c) Nicolaou K. C.; Mitchel H. J.; van Delft, F. L.; Rubsam, F.; Rodríguez, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, *37*, 1871. (d) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, *38*, 750. (e) Kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, *38*, 1532. (g) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561. (f) Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2760.

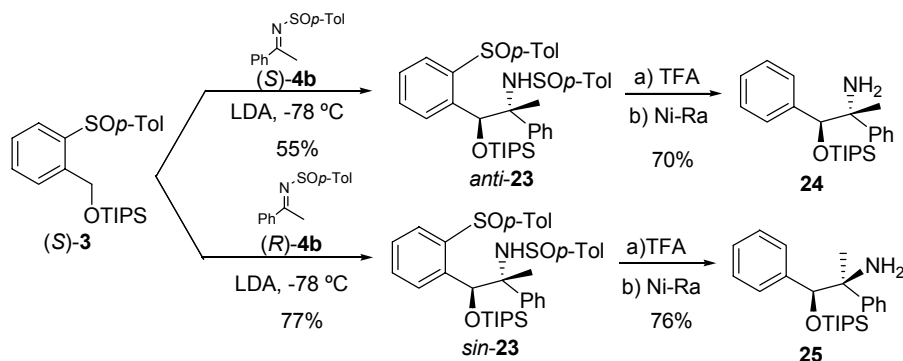
106. Publicaciones recientes: (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (c) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121. (d) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag, Berlin, 1999. (e) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; VCH: New York, 2000. (f) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2561. (g) Bonini, C.; Righi, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4981. (h) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.T.; Xin, C.; Gong, L.Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.Z.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262.

107. Yuki, Y.; Saigo, K.; Tachibana, K.; Hasegawa, M. *Chem. Lett.* **1986**, 1347.

108. (a) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431. (c) Horikawa, M.; Buch- Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843. (d) Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 311. (e) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621.

109. Füller, A. A.; Chen, B.; Minter, A.; Mapp, A. *Synlett* **2004**, *8*, 1409.

Por otro lado, la reacción del bencilcarbanión derivado de (*S*)-**3** con la *N*-sulfinilcetimina de configuración opuesta, (*R*)-**4b**, conduce exclusivamente al diastereoisómero *sin*-**23** con un rendimiento del 77%. El mismo tratamiento sucesivo con TFA/MeOH y Ni-Ra proporcionó el aminoalcohol protegido **25** de forma óptimamente pura (Esquema 2.23).



Esquema 2.22

2.4.5. Modelo estereoquímico

El primer modelo estereoquímico propuesto para explicar las reacciones de los carbaniones derivados de (*S*)-**2** con *N*-sulfinilcetiminas,¹¹⁰ fue análogo al utilizado con anterioridad para justificar su comportamiento frente a *N*-sulfinilaldiminas.^{86,91} Según él, el anión adoptaría una conformación de tipo semisilla (**A** en el figura 2.6) en que los grupos toli y metilo bencílico se dispondrían en posición pseudoaxial, evitando así la tensión alílica que presentarían en disposición pseudoecuatorial. El ataque nucleófilo se produciría previa asociación del nitrógeno imínico al litio, lo que producirá estados de transición como los mostrados en el figura 2.6, en que se produce la retención de la configuración del carbanión. Dos son las aproximaciones posibles para cada enantiómero de la imina. Según puede observarse, en cada caso, las aproximaciones **II_S** y **I_R** están fuertemente desestabilizadas por la interacción (Ar/Me)_{1,3-p} lo que sugiere que la evolución preferida tendrá lugar a través de las **I_S** y **II_R**, lo que justifica la formación exclusiva de los productos con estereoquímica *sin* partiendo de las iminas *R* y de los *anti* partiendo de las *S*.

110. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13048.

86. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 677.

91. Arroyo, Y.; Rodríguez, F.; Santos, M.; Sanz Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1035.

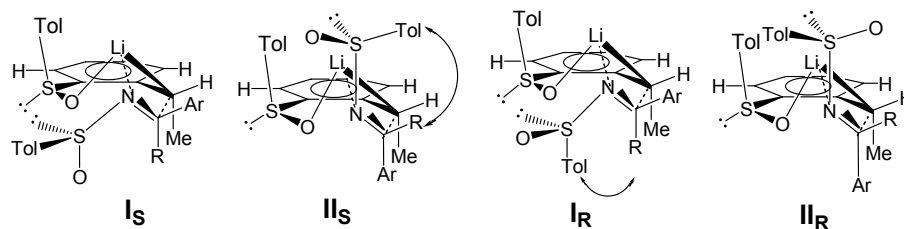


Figura 2.6

Cuando se quiso emplear este modelo para explicar las reacciones con *N*-aril arilideniminas¹¹¹ se encontraron serias dificultades, por lo que se llevaron a cabo cálculos teóricos a nivel DFT (B3LYP),^{112,113} utilizando el programa Gaussian 03.¹¹⁴ El resultado de estos cálculos (ver capítulo 3) reveló que la estructura de semisilla propuesta para el carbanión hasta este momento, no correspondía a ningún mínimo de energía, lo que constituía un serio revés para el mecanismo anteriormente indicado. No obstante, de dicho estudio se dedujo que la conformación más estable para el carbanión era de tipo *quasi-bate* (**B** en Figura 2.7), en la que las posiciones mástiles están ocupadas por un átomo de hidrógeno y un par no compartido. Sería difícilmente asumible que el grupo metilo pudiera adoptar tal orientación por razones estéricas, lo que sugiere que los bencilcarbaniones sulfinilados presentarían la configuración y conformación indicadas en la figura 2.7. Esto podría ser fruto de una equilibración, en el caso de que los carbaniones fueran configuracionalmente poco estables, o de una deprotonación estereoselectiva, sin que pueda excluirse ninguna de las dos posibilidades.

111. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Alonso, I.; Parra, A.; Marcos, V.; Aguirre, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *21*, 6179.

112. Los cálculos teóricos han sido realizados por la Dra. Inés Alonso.

113. (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G.; *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372. (c) Tictzc, L. F.; Schuffenhauer, A.; Scheiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7952.

114. Frisch, M. J. et al. Gaussian 03, Revision E.01; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.

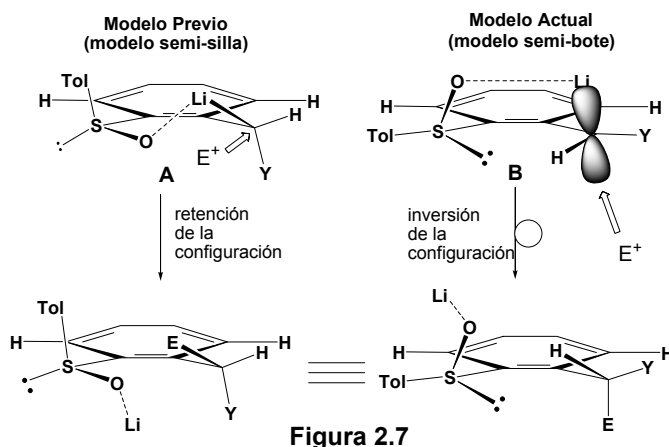
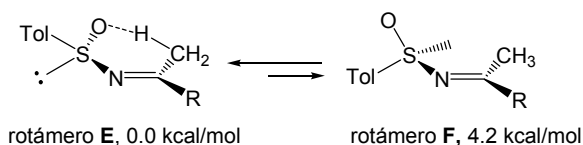


Figura 2.7

El átomo de litio bloquea totalmente la aproximación de cualquier electrófilo a la cara que ocupa, por lo que ésta tendrá lugar, preferentemente, desde la cara opuesta. Con ello, se explica que la configuración observada para el carbono bencílico de las aminas resultantes de las reacciones con sulfinil cetimas sea (S), cualquiera que sea la configuración del azufre en estas últimas.

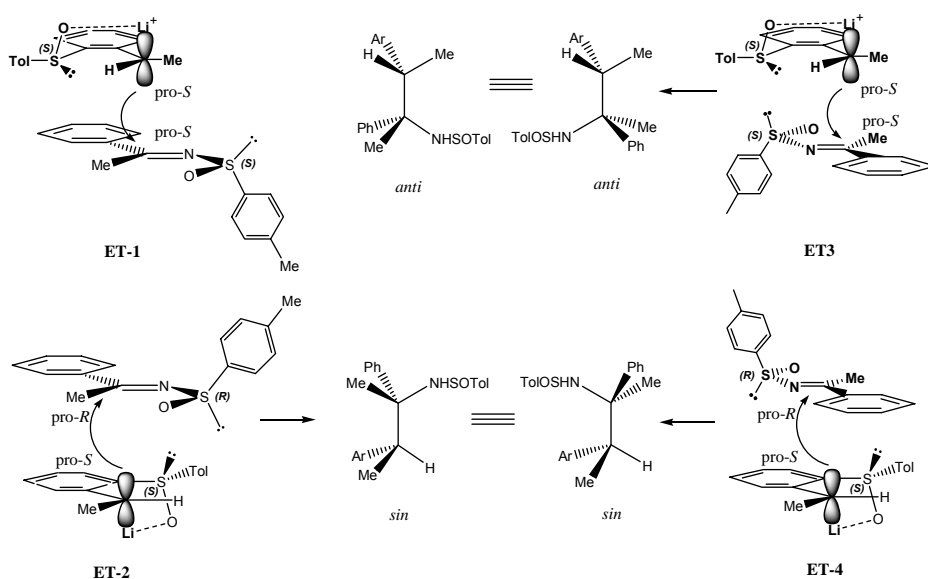
Para analizar la estabilidad conformacional de los diferentes rotámeros de las N-silfinilcetimas alrededor del enlace N-S se llevaron a cabo unos cálculos teóricos.^{112,113,114} Como modelo se eligió la (*E*)-N-sulfinilcetinas derivada de la acetofenona (Esquema 2.23).⁹⁵ Este estudio demuestra que el rotámero **E**, que tiene el oxígeno sulfinílico en disposición *s-cis* con respecto al enlace C=N, es 4,2 Kcal/mol más estable que el rotámero **F**, con el par de electrones en esa posición, a pesar de que esta última está favorecida desde el punto de vista estérico. La mayor estabilidad del rotámero **E** se debe a su menor momento bipolar ($\mu_E = 3.16$ D y $\mu_F = 4.72$ D) junto con la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno sulfinílico y el grupo metilo [$d(\text{SO} \cdots \text{HCH}_2) = 2.17 \text{ \AA}$; $\theta(\text{O} \cdots \text{H-C}) = 136.6^\circ$]. La diferencia de energía es suficiente para desplazar el equilibrio conformacional casi completamente hacia el rotámero **E**.



Esquema 2.23

95. Arroyo, Y.; Meana, A.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 764.

Partiendo de los resultados de los cálculos anteriores, las aproximaciones de los distintos electrófilos (en nuestro caso las cetiminas) sobre el sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** tendrán lugar preferentemente desde la cara inferior (esquema 2.24), que es la pro-S (considerándole plano). Por otra parte, las aproximaciones de los nucleófilos (en nuestro caso los bencilcarbaniones) sobre las cetiminas se producirán desde la cara menos impedida de la conformación en que el oxígeno sulfinílico adopta la disposición s-*cis*, la cual será la pro-S para la (S)-sulfinilcetimina y la pro-R para la (R)-sulfinilcetimina. Teniendo en cuenta estos dos criterios, las aproximaciones favorecidas deben ser las que se indican en el esquema 2.24. Como vemos, existen dos posibles estados de transición que cumplen los requisitos anteriores. Los ET-1 y ET-2 presentan una interacción de apilamiento π - π que, en caso de ser efectiva (el anillo unido al carbanión actuaría de donante y el fenilo de la cetimina de aceptor) podría ser capaz de compensar otras interacciones desfavorables como son las tensiones de eclipsamiento. Por el contrario, las aproximaciones que conducirían a los estados de transición ET-3 y ET-4 orientan los anillos aromáticos, los más voluminosos de cada centro de reacción, en la posición más alejada posible, por lo que estarían favorecidos por efectos estéricos. Cualquiera que fuera el tipo de interacciones predominantes, las reacciones del (S)-sulfinil bencilcarbanión (a través de su cara pro-S) con las (S)-sulfinil cetiminas (a través de su cara pro-S) conducirían a los aminos denominados *anti*, mientras que con las (R)-sulfinilcetiminas (a través de su cara pro-R) darían preferentemente las aminos *sin*, tal y como se aprecia en el esquema 2.24.



Esquema 2.24

2.5. CONCLUSIONES

Se ha desarrollado una metodología para la síntesis de t-alkilaminas con dos centros quirales en buenos rendimientos y diastereoselectividades, pudiéndose elegir su configuración absoluta seleccionando adecuadamente las configuraciones de los reactivos. De esta manera, se solventa un problema existente en la bibliografía de forma eficaz, con diastereoselectividades muy buenas y rendimientos aceptables. La eliminación de grupo sulfinilo, tanto del enlace N-S, como C-S, llevado a cabo en condiciones muy suaves y con rendimientos excelentes garantiza la posibilidad de obtener estos esqueletos fundamentales en química orgánica. También se ha clarificado el mecanismo de la reacción haciendo uso de cálculos teóricos.

Por otra parte, la adición de orto-sulfinilbencil carbaniones oxigenados, (S)-**3**, a las N-sulfinilcetiminas (con la configuración apropiada) permite obtener los dos posibles diastereoisómeros de estructuras tan importantes como son los β -aminoalcoholes (sin y anti), con rendimientos y diastereoselectividades muy buenas

2.5. PARTE EXPERIMENTAL

2.5.1. Técnicas generales

Cromatografía.

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (*Merck*-60 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor. Se revelaron con luz ultravioleta (294nm), ácido fosfomolibdico, 2,4-dinitrofenilhidrazina, permanganato potásico, según los casos.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

Cromatografía SCX

Las aminas libres sintetizadas son purificadas haciendo uso de cartuchos SCX *Varian*. *Procedimiento para su uso:* Se activa el cartucho con MeOH (2x) a presión. A continuación, se introduce sin presión la disolución a purificar. Para eliminar residuos o subproductos no deseados se lava con CH₂Cl₂ (2x) a presión. Finalmente, para recolectar la amina libre en un matraz se emplea una disolución de amoníaco (~7N) en MeOH (2x) a presión. Eliminando éste último a presión reducida se obtiene el producto puro (el rendimiento de estas purificaciones suele ser muy alto para compuestos de estas características).

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Los excesos enantioméricos (ee) se han determinado en algunos casos haciendo uso de cromatógrafo *Agilent 1100* empleando como columnas quirales Daicel Chiralpak AD, ASH o Chiralcel OD. El flujo (mL/min) y el eluyente se indican en cada caso.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y ^{19}F -RMN se han realizado a temperatura ambiente en un equipo *Bruker AC-200* (200 y 50 MHz, respectivamente) y *Bruker AV-300* (300, 75, 282.4 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado: CDCl_3 (7.26 y 77.0 ppm), CD_3OD (3.31 y 49.0 ppm), que se indica entre paréntesis en cada caso.

Para los compuestos que contienen átomos de fluor se enumera el listado de picos observados en los espectros de ^{13}C -RMN. Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), sext. (sextete), sept. (septete), etc. Todos los compuestos preparados mostraron una pureza superior al 96% en sus espectros de RMN. Las proporciones diastereoisoméricas se establecieron por integración de señales bien separadas en los espectros de ^1H -RMN de las mezclas correspondientes.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando técnicas de impacto electrónico (E.I.) a 70 eV o FAB. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto del pico base (100%).

Infrarrojo

Los espectros d infrarrojos (IR) se llevaron a cabo en pastillas de NaCl en un espectrómetro *Bruker Vector 22*.

Análisis Elemental

Los análisis elementales se han realizado con un analizador *Perkin-Elmer serie II 2400 CHN* en el *Servicio Interdepartamental de Investigación* (Sidi) de la Universidad Autónoma de Madrid y en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un aparato *GallenKamp* en tubos capilares abiertos y no están corregidos.

Rotaciones específicas

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (mg/mL) utilizados.

Difracción de Rayos-X

Las estructuras de difracción de Rayos-X se resolvieron utilizando el programa SHELXL 96.

2.5.2. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción

Disolventes

La mayoría de las reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte (es indicado en cada caso), para lo cual los sistemas de reacción se flamearon en corriente de argón. Los disolventes tetrahidrofurano (THF) y éter etílico se destilaron sobre sodio/benzofenona. El tolueno fue secado sobre sodio. Diclorometano fue presecado sobre cloruro de calcio y destilado sobre pentóxido de fósforo. Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular 3 ó 4 Å. Previamente el tamiz molecular debe ser activado. *Procedimiento de activación:* se aplica radiación de microondas doméstico (500 W) durante 2 min y se seca a presión reducida, repitiendo este proceso dos veces. Los disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante una semana antes de su utilización.

Reactivos

Los reactivos comerciales se utilizaron directamente. La disolución comercial de *n*-BuLi (2.5 M en hexano, Aldrich) se valoró con anterioridad a su uso empleando *N*-pivaloil-*o*-toluidina como indicador.¹¹⁵ La diisopropilamina utilizada fue destilada sobre hidróxido potásico y utilizada inmediatamente. Las disoluciones de LDA son generadas minutos antes de su uso.

El *m*-CPBA, comercialmente disponible (Aldrich), se utiliza una vez secado. *Procedimiento de secado:* Sobre una disolución del perácido en diclorometano (la

115. Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.

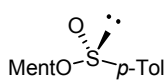
cantidad necesaria para una correcta disolución) se adiciona sulfato sódico anhidro y se deja reposar durante unos minutos. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida. Una vez seco debe mantenerse en refrigerador y nunca ser golpeado violentamente.

(-)-(S)-*p*-Toluenosulfonato de (1*R*,2*S*,5*R*)-mentilo (-)-**5** fue sintetizado (ver parte síntesis de materiales de partida), pero su enantiomero (+)-(R)-*p*-Toluenosulfonato de (1*S*,2*R*,5*S*)-mentilo (+)-**5** fue adquirido (Aldrich).

El Niquel-Raney (Ni-Ra) comercialmente disponible es está suspensión en agua (Fluka). Para llevar a cabo las reacciones debe ser activado. *Procedimiento de activación*: El sólido deseado es decantado (con la menor cantidad de agua posible) haciendo uso de una espátula y pesado. Rápidamente se adiciona etanol absoluto. Esta suspensión se deja reposar y el disolvente se decanta de nuevo. Este procedimiento se repite dos veces. Tomando una pequeña porción de Ni-Ra con una espátula se comprueba su grado de acitvación (saltan una pequeñas chispas). Una vez activado, se repite el procediminto comentado anteriormente con el disolvente que utilizaremos en la reacción, eliminando así el disolvente de activación. Es importante advertir que nunca se debe dejar secar el Ni-Ra completamente, porque es pirofórico.

2.5.3. Síntesis de materiales de partida

(-)-(S)-*p*-Toluenosulfonato de (1*R*,2*S*,5*R*)-mentilo (**5**)¹¹⁶



Sobre una disolución de 100 ml (1.40 mol, 5.0 equiv.) de cloruro de tionilo en 500 ml de benceno anhidro, enfriada a 0 °C, se añaden, en pequeñas porciones, 50 g (0.28 mol) de *p*-toluenosulfonato sódico (previamente secado por destilación azeotrópica en tolueno durante 24 horas). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se concentra a la cuarta parte de su volumen inicial por destilación del benceno y del exceso de cloruro de tionilo. El residuo se diluye con 500 mL de éter etílico anhidro (aparece un precipitado blanco de cloruro sódico) y se enfría a 0 °C. A continuación, se añade gota a gota, una disolución de 48.3 g (0.31 mol, 1.1 equiv.) de (-)-mentol en 50 ml de piridina anhidra. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se hidroliza con 200 ml de agua. La fase orgánica se lava con 200 mL de ácido clorhídrico al 10% y con 200 mL de una disolución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 100 mL de acetona y se añaden unas gotas de ácido

116. Solladiè, G. *Synthesis* **1981**, 185.

clorhídrico concentrado. La disolución se deja cristalizar a -20 °C. Después de filtrar la primera cosecha de cristales, las aguas madres se concentran, se añaden 10 mL de ácido clorhídrico concentrado y se deja de nuevo que la disolución cristalice a -20 °C. Esta operación se repite cuatro veces.

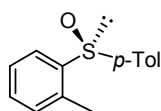
Rendimiento: 80% (recristalizado de acetona).

P.f.: 103-104 °C. Bibl.⁵⁷ 110 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ -199.0 (*c* = 2,0, acetona). Bibl.¹¹⁶ -202.0 (*c* 2,0, acetona).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 7.59 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 4.12 (dt, 1H, *J* = 4.5, 10.7 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.77-0.80 (m, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) 0.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

(S)-1-Metil-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno [(S)-1]¹¹⁷



Un matraz de tres bocas equipado con un iman y un refrigerante, se carga con 20 mL de éter dietílico y Mg (0.668 g, 27.5 mmol). A continuación, se añade lentamente, bajo atmósfera de argón, con un embudo de adición una disolución de 4 mL de 1-bromo-2-metilbenceno (28.9 mmol) en 20 mL éter etílico seco. Una vez formado el magnesiano, la mezcla se enfría a 0 °C, y se añade vía cánula sobre una disolución de 8.88 g de (*S*_S)-*p*-toluensulfinato de mentilo **5** (30.2 mmol) en 200 mL de THF enfriada a -78 °C. Después de agitar la disolución 3 horas, la mezcla se hidroliza (150 mL de NH₄Cl saturado) a -78 °C, se extrae (3x50 mL de Et₂O), se lava (2x50 mL NaCl sat.), se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente orgánico. Finalmente el producto se purifica mediante columna cromatográfica (Hexano/EtOAc 6:1).

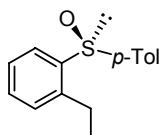
Rendimiento: 69 %.

P.f.: 76-78 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -91.0 (*c* 2, acetona) [Bibl.¹¹⁷: $[\alpha]_D^{20}$ = -89.1 (*c* 2 acetona).]

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 7.94 (dd, *J* = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

117. Mislow, K.; Green, M. M.; Laur, P.; Melillo, J. T.; Simmons T.; Ternay, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1958.

(S)-1-Etil-2-(p-tolilsulfinil)benceno [(S)-2]³⁷

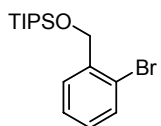
El compuesto (S)-2 se prepara siguiendo el procedimiento para la obtención de (S)-1, pero partiendo del 2-bromoetilbenceno comercial. Se obtiene como un sólido blanco.

Rendimiento: 58%.

P.f.: 42-43 °C. **Bibl. P.f.:** 44-45 °C.

[α]_D²⁰: -106.4 (c 1, CHCl₃). **[Bibl. ³⁷: [α]_D²⁰ = -106.0 (c 1, CHCl₃).]**

¹H-RMN (300 MHz): 7.94 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

1-Bromo-2-(triisopropilsiloximetil)benceno (6)³⁷

Sobre una disolución de alcohol 2-bromobencílico (4 g, 21.4 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) a temperatura ambiente, se adiciona imidazol (2.2 g, 32.3 mmol) y cloruro de triisopropilo (5.5 ml, 25.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 5 horas antes de hidrolizarla con agua. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna empleando como eluyente hexano, para dar un líquido incoloro.

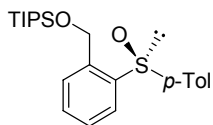
Rendimiento: 97%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.70 (dd, *J* = 1.6 y 7.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 1.0 y 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dt, 1H, *J* = 1.0 y 7.5 Hz), 7.15 (dt, 1H, *J* = 1.0 y 7.5 Hz), 4.88 (s, 2H), 1.32-1.14 (m, 21H).

¹³C-RMN (75 MHz): 140.5, 131.9, 128.0, 127.4, 127.3, 120.8, 64.8, 18.0, 12.0.

37. García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fischer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736.

37. García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fischer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736

1-Bromo-2-(triisopropilsililoximetil)benceno (3)³⁷

Una disolución de **6** (9.7 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añade sobre una disolución de *n*-BuLi (10.7 mmol, 2.3 M en hexano) en THF (10 ml) bajo atmósfera de Ar y se enfria a -78°C . Después de una hora la mezcla de reacción se calienta a 0°C y se le añade una suspensión de MgBr_2 , previamente formado por adición de 966 μl de 1,2-dibromoetano en 30 ml de THF sobre 273 mg de Mg. Tras una hora de agitación a 0°C , la reacción se enfria a -78°C y se añade sobre ella una disolución de (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo (**5**) en THF anhidro (15 ml). Transcurrida una hora la reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (50 ml). La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos son lavados con una disolución saturada de NaCl y secados sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna empleando como eluyente acetona/hexano, 1:15, dando lugar a un aceite incoloro.

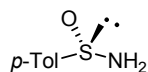
Rendimiento: 69%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -96.7 (*c* 1, CHCl_3).

IR (NaCl): 2920, 2855, 1130, 1100 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.95 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.87 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.20-0.95 (m, 21H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 141.5, 141.3, 141.2, 139.4, 131.1, 129.8, 127.9, 126.8, 125.9, 124.6, 61.3, 21.3, 17.9, 11.9.

(-)-(*S*)-*p*-Toluensulfonamida (7)⁹⁷

Sobre una disolución de (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (**5**) (100 mol%) en 15 mL de THF, a -78°C y en atmósfera de argón, se añade 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano de litio (HMDSL) 1.0 M en THF (150 mol%). A los 5 minutos se eleva a temperatura ambiente durante 2 horas. Se hidroliza con 30 mL de disolución saturada de cloruro amónico y se deja agitar durante 15 minutos más. Finalmente la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (4 x 20 mL) y la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (1 x 80 mL), se

97. Davis, F. A.; Reddy, D. E.; Szezewyck, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6229.

seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco que fue cristalizado en hexano. Son indicados los datos correspondientes al enantiomero (*S*)-**7**. Para la síntesis del enantiomero (*R*)-**7** el procedimiento es similar pero en este caso haciendo uso de (+)-*p*-toluensulfonato de mentilo, adquirido comercialmente.

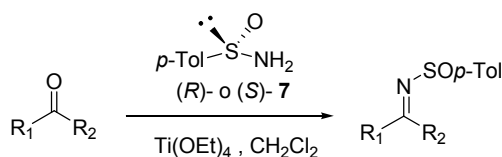
Rendimiento: 92%.

P.f.: 113-115 °C. **Bibl.**⁹⁷ **P.f.:** 113°C.

[α]_D²⁰: +82.2 (c 1,0, CHCl₃).

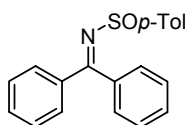
¹H-RMN (300 MHz): 7.64 (sistema AA'BB', 2H), 7.32 (sistema AA'BB', 2H), 4.33 (sa, 2H), 2.42 (s, 3H).

2.5.4. Procedimiento general para la síntesis de (*S/R*)-*N*-sulfinilcetiminas **4**.



Sobre una disolución de la (*R*)- o (*S*)-*N*-sulfinilamida **7** (3.2 mmol) en 15 mL de CH₂Cl₂, bajo atmósfera de argón, se añade la cetona correspondiente (6.5 mmol) y Ti(OEt)₄ (16 mmol). La reacción se mantiene en agitación a reflujo de CH₂Cl₂. Una vez completada (entre 4 y 24 horas), la mezcla se enfría a 0 °C, se hidroliza con 10 mL de MeOH y se añade una disolución saturada de NaHCO₃, hasta la precipitación de las sales titanio. Éstas se filtran sobre una placa filtrante (se lava varias veces el precipitado con CH₂Cl₂) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Finalmente el crudo de reacción se cromatografía en columna (eluyente indicado en cada caso). El rendimiento es indicado en cada caso. Los datos descritos son relativos al enantiómero *S*.

(*S/R*)-*N*-α-Fenil-(benciliden)-*p*-toluensulfinamida (**4a**)¹¹⁸



Se prepara siguiendo el método general, purificándose en cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes: *n*-hexano y AcOEt 3:1. La cetimina se obtiene como un sólido blanco.

118. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2, 339.

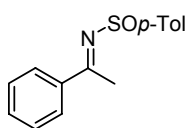
Rendimiento: 79%.

P.f.: 142-144 °C. Bibl.⁵⁹ P.f.= 144-145 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +106.4 (c 1, CHCl₃). [Bibl.⁵⁹: $[\alpha]_D^{20}$ = +106.0 (c 1, CHCl₃).]

¹H-RMN (300 MHz): 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70–7.10 (m, 10H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

(*S/R*)-*N*-α-Metil-(benciliden)-*p*-toluenesulfinamida (4b)⁹⁸



Se prepara siguiendo el método general, purificándose en cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes: *n*-hexano y AcOEt 5:1. La cetimina se obtiene como un sólido blanco.

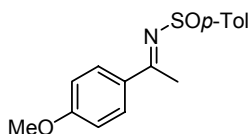
Rendimiento: 78%.

$[\alpha]_D^{20}$: +118.0 (c 1, CHCl₃).

P.f.: 103.5-104.5 °C (Bibl.⁹⁸: 99-100 °C).

¹H RMN (200 MHz): 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

(*S/R*)-*N*-α-Metil-(4-metoxibenciliden)-*p*-toluensulfinamida (4c)⁹⁸



Se prepara siguiendo el método general, purificándose en cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes: *n*-hexano y AcOEt 3:1. La cetimina se obtiene como un sólido blanco.

Rendimiento: 73%.

$[\alpha]_D^{20}$: +145.0 (c 1, CHCl₃).

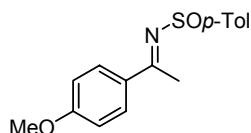
98. Davis, F. A.; Lee, Seung; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

98. Davis, F. A.; Lee, Seung; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

P.f.: 91-92 °C (Bibl.⁹⁸ 91.5-92.5 °C).

¹H RMN (200 MHz): 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

(*S/R*)-*N*-α-Metil-(4'-metilbenciliden)-*p*-toluensulfinamida (4d)⁹⁷



Se prepara siguiendo el método general, purificándose en cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes: *n*-hexano y AcOEt 3:1. La cetimina se obtiene como un sólido blanco.

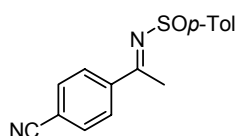
Rendimiento: 73%.

[α]_D²⁰: +145.0 (c 1, CHCl₃).

P.f.: 91-92 °C (Bibl.⁹⁷ 91.5-92.5 °C).

¹H RMN (200 MHz): 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

N-(4-Nitrofenil)bencilidenimina (4e)



Se prepara siguiendo el método general, purificándose en cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes: *n*-hexano y AcOEt 4:1. La cetimina se obtiene como un sólido amarillo.

Rendimiento: 77%.

[α]_D²⁰: +144.0 (c 1, CHCl₃).

P.f.: 141-142 °C.

IR (NaCl): 2960, 2242, 1610, 1597, 1556 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

97. Davis, F. A.; Reddy, D. E.; Szezewyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6229.

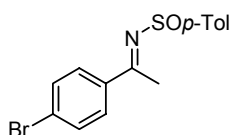
^{13}C -RMN (75 MHz): 171.5, 142.6, 142.1, 141.8, 132.1 (2C), 129.9 (2C), 127.8, 125.1, 117.9, 114.9, 21.4, 19.9.

EM (FAB) m/e : 283 (M+1, 11), 282 (54), 153 (49), 139 (100), 135 (35).

EMAR [M+1]: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$: 283.0905. Encontrado: 283.0900.

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: C: 68.06, H, 5.00, N, 9.92, S, 11.36. Encontrado: C: 68.36, H, 5.23, N, 9.57, S, 10.69.

(S/R)-N- α -Metil-(4-bromobenciliden)-p-toluensulfonamida (4f)



Se prepara siguiendo el método general, purificándose en cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes: *n*-hexano y AcOEt 6:1. La cetimina se obtiene como un aceite incoloro.

Rendimiento: 73%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +87.4 (c 1, acetona).

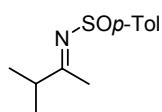
IR (NaCl): 1595, 1580, 1553, 1097, 1077 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz): 7.70–7.50 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 172.5, 142.8, 141.8, 136.6, 131.5, 129.7, 128.8, 126.6, 124.9, 21.3, 19.8.

EM (FAB) m/e : 68 (M+1, 45), 40 (23), 385 (100), 211 (31).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNOS}$: C, 53.58; H, 4.20; N, 4.17; S, 9.54. Encontrado: C, 53.50; H, 4.26; N, 4.15; S, 9.38.

(rac)-(1,2-Dimetilpropiliden)-*p*-toluenesulfinamida (4g)⁹⁸

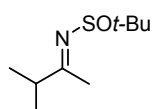
Se prepara siguiendo el método general, purificándose en cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes: *n*-hexano y AcOEt 1:1. La cetimina se obtiene como un aceite incoloro.

Rendimiento: 75%.

IR (NaCl): 2970, 2929, 1615, 1462, 1098 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.55 (quint., *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 186.6, 143.3, 141.5, 129.6, 125.0, 40.8, 21.3, 20.6, 19.3, 19.2.

(rac)-2-Metil-*N*-(3-metilbutan-2-ilidene)propano-2-sulfinamida (16g)⁹⁴

Se prepara siguiendo el método general. En este caso que se debe utilizar (*rac*)-2-metilpropilsulfinamida en lugar de *p*-toluensulfinamida. El producto se purifica en cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes: *n*-hexano y AcOEt 1:1. La cetimina se obtiene como un aceite incoloro.

Rendimiento: 75%.

IR (NaCl): 1624, 1074 cm⁻¹.

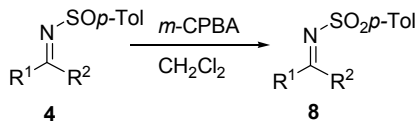
¹H-RMN (300 MHz): 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.53 (septet, *J* = 6.8, 1H);

¹³C-RMN (75 MHz): 189.1, 56.4, 41.2, 22.1, 20.9, 19.7, 19.5.

98. Davis, F. A.; Lee, Seung; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

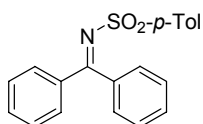
94. Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8883.

2.5.5. Procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas a *N*-sulfonilimas **8**^{100, 119}



Sobre una disolución de la correspondiente *N*-sulfinilimina **4** (0.4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añade despacio *m*-CPBA seco (0.4 mmol) a 0°C. A continuación se deja que la disolución alcance la temperatura ambiente. Una vez que la reacción finaliza, lo que suele requerir pocos minutos, se adiciona una disolución de NaHSO₃ al 40% (1 ml) y se diluye con CH₂Cl₂ (8 mL). A continuación se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3x5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y finalmente el disolvente se elimina con presión reducida para dar las *N*-sulfonilimas puras sin necesidad de una purificación adicional.

N-(Difenilmetilen)-*p*-toluenesulfonamida (**8a**)¹²⁰



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **4a**.

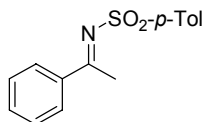
Rendimiento: 88%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.70-7.30 (m, 10H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

100. (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 6, 179. (b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A.; Cid, M. B. *Org. Synth.* **2007**, 84, 129.

119. El procedimiento de oxidación y tratamiento se explicará con más detalle en el capítulo 7, Parte 2 de la presente doctoral.

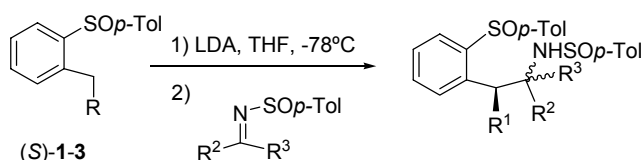
120. Lee, K. Y.; Lee, C. C.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1231.

N-(1-Feniletiliden)-p-toluensulfonamida (8b)¹²¹

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **4b**.

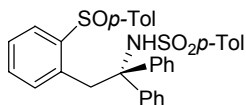
Rendimiento: 96%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54-7.35 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

2.5.6. Procedimiento general para la adición de los carbaniones derivados de (S)-1-3 a N-sulfinilcetiminas.

Sobre una disolución de LDA, formada a partir de *n*-BuLi (0.6 mmol, 2.3 M en hexano) y ^tPr₂NH (0.9 mmol) en 2 mL de THF a 0 °C (enfriada tras 15 min. a una temperatura de -78 °C), se añade una disolución del sulfóxido (0.5 mmol) en THF (2 mL). Transcurridos 15 min. se añade la correspondiente *N*-sulfinilcetimina (0.51 mmol) disuelta en 1 mL de THF a -78 °C. Cuando la reacción se completa, controlada por TLC, la mezcla se hidroliza con 2 mL de una disolución saturada de NH₄Cl y se extrae (3x10 mL Et₂O). Posteriormente se lava (2x10 mL NaCl sat.) y, finalmente, se seca con MgSO₄, eliminándose el disolvente orgánico bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, indicándose en cada caso el eluyente utilizado es

121. Wolfe, J.; Ney, J. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4607.

{1,2-Difenil-[(S)-3-(*p*-toluensulfinil)fenil]etil}-*p*-toluensulfonamida (9)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 y la *N*-sulfinilcetimina **8a**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 89%.

P.f.: 92-94 °C.

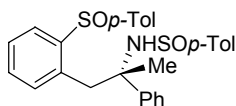
[α]_D²⁰: -43.5 (c 0.3, CHCl₃).

IR (NaCl): 3110, 1493, 1331, 1158, 1055, 1032 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.53 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25-6.82 (m, 20H), 7.09 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 143.9, 141.9, 141.4, 141.2 (2C), 141.1, 139.5, 135.3, 133.7, 131.0, 129.9(2C), 129.5, 129.1, 128.6, 127.6, 127.4(2C), 127.3, 127.2, 126.4, 125.0, 67.6, 42.9, 30.9, 21.4.

Análisis elemental: calculado para C₃₂H₂₇NO₃S₂: C, 73.67; H, 5.22; N, 2.68; S, 12.29. Encontrado: C, 73.51; H, 5.13; N, 2.68; S, 12.67.

[1*S*, (S)*S*]-*N*-(1-Metil-1-fenil-2-{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}etil)-*p*-toluensulfinamida (10a)

Se obtuvo como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general en la reacción del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 y la (S)-*N*-sulfinilcetimina **4b**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo:

hexano 1:3.

Rendimiento: 34%.

P.f.: 75-77 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -115.9 (c 0.71, acetona).

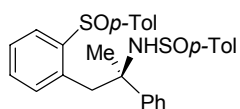
IR (NaCl): 3186, 1493, 1472, 1086, 1085, 1058, 1038 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.75 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 6H), 7.21-7.15 (m, 6H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.02 (sa, 1H), 3.46 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 145.7, 144.9, 143.3, 141.5, 141.4, 141.1, 135.7, 132.6, 130.8, 129.9, 129.5, 128.5, 127.9, 127.5, 126.4, 126.2, 125.5, 125.4, 61.9, 43.8, 27.6, 21.4 (2C).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 71.42; H, 5.99; N, 2.87; S, 13.15. Encontrado: C, 71.65; H, 6.11; N, 2.73; S, 12.67.

[1*R*,(*S*)*S*]-*N*-(1-Metil-1-fenil-2-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}etil)-*p*-toluensulfinamida (10b)



Se obtuvo como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, en la reacción del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-1 y la (*S*)-*N*-sulfinilcetimina **4b**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo:

hexano 1:3.

Rendimiento: 17%.

P.f.: 80-82 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -135.9 (c 0.64, acetona).

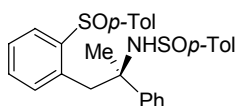
IR (NaCl): 3175, 3057, 2984, 2924, 1493, 1471, 1085, 1058, 1031, 809, 754 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.75 (dd, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38-7.19 (m, 10H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.69 (sa, 1H), 3.33 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 145.2, 143.3, 143.2, 141.7, 141.5, 141.2, 134.3, 131.9, 130.6, 129.9, 129.6, 128.4, 128.2, 127.8, 127.5, 125.5, 125.4, 125.3, 62.5, 46.9, 27.7, 21.4 (2C).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 71.42; H, 5.99; N, 2.87; S, 13.15. Encontrado: C, 71.36; H, 6.28; N, 2.77; S, 13.05.

[1*R*, (S)*R*]-*N*-(1-Metil-1-fenil-2-{2-[(*S*)-*p*-toluensulfinil]fenil}etil)-*p*-toluensulfinamida (11)



Se obtiene, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**1** y la (*R*)-*N*-sulfinilcetimina **4b**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 75%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -84.4 (c 0.45, acetona).

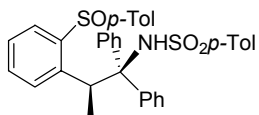
IR (NaCl): 3181, 1493, 1470, 1118, 1085 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz): 7.57 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.34-7.14 (m, 9H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J = 6.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.80 (sa, 1H), 3.40 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 145.2, 144.1, 143.4, 141.3, 141.2, 140.9, 135.3, 132.3, 130.8, 129.9, 129.6, 128.5, 128.3, 127.7, 127.2, 126.6, 125.5, 125.4, 62.2, 53.5, 46.6, 27.5, 21.4.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 71.42; H, 5.99; N, 2.87; S, 13.15. Encontrado: C, 71.50; H, 6.01; N, 2.90; S, 13.40.

(2*S*)-*N*-{1,1-Difenil-[(*S*)-3-(*p*-toluensulfinil)fenil]propil}-*p*-toluensulfonamida (13)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la *N*-sulfinilcetimina **8a**. El producto se aísla como un sólido

blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 94%.

P.f.: 247-248 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +23.8 (c 1.0, CHCl₃).

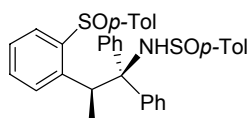
IR (NaCl): 3529, 3509, 1493, 1378 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 8.29 (sa, 1H), 7.81 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 13H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 6H), 5.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.51 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 142.2, 141.7, 141.2, 140.6, 139.9, 138.7, 137.7, 133.5, 131.7, 130.3, 129.8, 129.7, 128.3, 127.6, 127.1, 126.9, 126.1, 123.9, 70.9, 42.3, 21.3, 21.2, 16.9.

EM (FAB⁺): *m/e* 564 (M+1, 94), 409 (100), 182 (76).

[2*S*,(*S*)*S*]-*N*-{2,2-Difenil-[(*S*)-3-(*p*-toluensulfinil)fenil]propil}-*p*-toluensulfinamida (14a)



Se obtiene, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la (*S*)-*N*-sulfinilcetimina **4a**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 73%.

P.f.: 171-173 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -4.4 (c 1.0, CHCl₃).

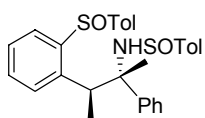
IR (NaCl): 3134, 1656, 1599, 1085 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.70 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.58(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50-7.25 (m, 17H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.08 (sa, 1H), 5.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.82 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 0.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 147.2, 143.8, 131.4, 130.0, 129.9 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.1 (2C), 61.0, 52.9, 31.7, 25.1, 17.1.

EM (FAB⁺) m/e : 564 (M+1, 95), 409 (100), 320 (33), 182 (76).

[2S, 3S, (S)S]-N-[2-Fenil-3-[(S)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil]-*p*-toluensulfinamida (*anti*-14b)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la (S)-N-sulfinilcetimina **4b**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 80%.

P.f.: 197-199 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +25.7 (c 0.56, CHCl₃).

IR (NaCl): 3417, 3194, 1492, 1450, 1438 cm⁻¹.

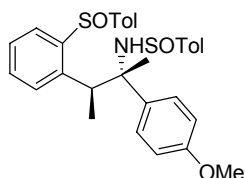
¹H-RMN (300 MHz): 7.70 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.65-7.58(m, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.86 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 147.0, 145.0, 143.6, 142.8, 140.9, 140.3, 140.0, 132.0, 130.5, 129.9, 129.7, 129.4, 128.9, 127.9, 126.7, 126.6, 125.6, 124.3, 63.1, 43.8, 21.2, 21.0, 18.7, 14.8.

EM (FAB⁺): m/e : 502 (M+1, 100), 495 (7), 473 (28), 429 (25).

EMAR [M +1]: calculado para C₃₀H₃₁NO₂S₂: 502.1874. Encontrado, 502.1874.

[2S,3S,(S)S]-N-{2-(4-Metoxifenil)-3-[(S)-2-(p-toluenesulfinil)fenil]butil}-p-toluensulfonamida (*anti*-14c)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la (S)-N-sulfinilcetimina **4c**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 66%.

P.f.: 172-175 °C.

[α]_D²⁰: +106.0 (c 1.0, acetona).

IR (NaCl): 3424, 3196, 2970, 1612, 1514 cm⁻¹.

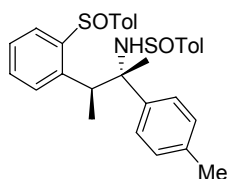
¹H-RMN (300 MHz): 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (sa, 1H), 3.88 (c, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 0.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 158.2, 145.1, 143.6, 142.7, 140.9, 140.2, 139.9, 139.2, 131.9, 130.4, 129.9, 129.4, 128.8, 127.7, 126.5, 125.6, 124.3, 113.2, 62.7, 55.0, 43.9, 21.2, 21.1, 18.9, 14.8.

EM (FAB⁺): *m/e* 532 (M+1, 100), 504 (18), 503 (81), 481 (6).

Análisis elemental: calculado para C₃₁H₃₃NO₃S₂: C, 70.02; H, 6.26; N, 2.63; S, 12.06. Encontrado: C, 69.94; H, 6.45; N, 2.45; S, 11.95.

[2S,3S,(S)S]-N-{2-(4-Metilfenil)-3-[(S)-2-(p-toluensulfinil)fenil]butil}-p-toluensulfonamida (*anti*-14d)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la (S)-N-sulfinilcetimina **4d**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 2:3.

Rendimiento: 69%.

P.f.: 172-175 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +67.6 (c 2.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3423, 3243, 2950, 1638, 1440, 1064, 810, 753 cm⁻¹.

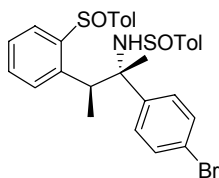
¹H-RMN (300 MHz): 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (sa, 1H), 3.90 (c, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 0.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 145.0, 144.1, 143.5, 142.7, 140.8, 140.1, 139.9, 136.1, 131.9, 130.4, 129.8, 129.4, 128.8, 128.5, 126.3 (2C), 125.5, 124.2, 62.8, 47.7, 21.1, 21.0, 20.8, 18.7, 14.8.

EM (FAB⁺): *m/e* 516 (M+1, 28), 504 (28), 503 (100), 497 (10), 481 (18).

Análisis elemental: calculado para C₃₁H₃₃NO₂S₂: C, 72.19; H, 6.45; N, 2.72; S, 12.44. Encontrado: C, 72.10; H, 6.45; N, 2.61; S, 12.42.

[2S,3S,(S)S]-N-{2-(4-Bromofenil)-3-[(S)-2-(*p*-toluenesulfinil)fenil]butil}-*p*-toluensulfonamida (*anti*-14f)



Se prepara, siguiendo procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la (S)-N-sulfinilcetimina **4f**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 2:5.

Rendimiento: 64%.

P.f.: 141-143 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +103.8 (c 2.0, CHCl₃).

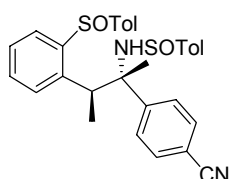
IR (NaCl): 3168, 1590, 1491, 1083 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 7.72-7.43 (m, 8H), 7.17-7.06 (m, 6H), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.73 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 0.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 146.5, 144.6, 143.0, 142.3, 140.7, 140.2, 132.2, 131.4, 130.9, 130.5, 130.2, 129.5, 128.8, 128.4, 126.6, 125.5, 123.9, 120.7, 62.6, 43.5, 21.1, 20.9, 17.9, 14.3.

Análisis elemental: calculado para C₃₀H₃₀BrNO₂S₂: C, 62.06; H, 5.21; N, 2.41; S, 11.05. Encontrado: C, 62.08; H, 5.26; N, 2.34; S, 10.51.

[2S,3S,(S)S]-N-{2-(4-Nitrilofenil)-3-[(S)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*p*-toluensulfonamida (*anti*-14e)



Se prepara, siguiendo procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la (S)-N-sulfinilcetimina 4e. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 31%.

P.f.: 200-201 °C.

[α]_D²⁰: +54.6 (c 1.0, acetona).

IR (NaCl): 3442, 3127, 2980, 2230, 1607, 732 cm⁻¹.

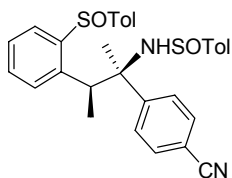
¹H-RMN (300 MHz): 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.64 (sa, 1H), 7.10 (s, 4H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.79 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 0.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 153.1, 144.4, 142.9, 142.5, 140.8, 140.7, 140.3, 132.4, 131.8, 130.7, 130.4, 129.6, 129.0, 127.5, 126.8, 125.6, 124.0, 118.9, 110.7, 62.9, 43.4, 21.2, 21.0, 17.7, 14.2.

EM (FAB⁺): *m/e* 527 (M+1,11), 504 (24), 503 (100), 481 (5).

EMAR (M+H): Calculado para C₃₁H₃₀N₂O₂S₂ 527.1826. Encontrado: 527.1827.

[2*R*,3*S*,(*S*)*S*]-*N*-{2-(4-Nitrilofenil)-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*p*-toluensulfinamida (*sin*-14e')



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la (*S*)-*N*-sulfinilcetimina **4e**. El producto de la mezcla es el diastereoisómero minoritario y se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 10%.

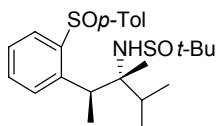
P.f.: 205-206 °C.

[α]_D²⁰: −175.0 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3441, 3157, 2974, 2925, 2855, 1497, 1084, 1044, 731 cm^{−1}.

¹H-RMN (300 MHz): 7.67 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.17 (m, 12H), 6.66 (sa, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 3.82 (c, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 0.57 (s, 3H).

[2*S*,3*S*,(*S*)*S*]-*N*-{2-(Isopropil)-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*terc*-butanosulfinamida (*anti*-14g)



incolore tras
1:1.

Se prepara siguiendo el procedimiento general, adicionando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** sobre una mezcla, previamente formado por agitación durante 5 minutos a −78 °C de la (*S*)-*N*-*terc*-butilsulfinilcetimina **16g** con un 110 mol% de AlMe₃ (2 M en tolueno). El producto se aísla como un aceite tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano

Rendimiento: 58%.

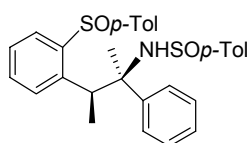
[α]_D²⁰: +58.2 (c 1.0, acetona).

IR (NaCl): 3343, 1494, 1471, 1378 cm^{−1}.

¹H-RMN (200 MHz): 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.60-7.10(m, 6H), 3.80 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.33 (sa, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.82 (s, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 145.1, 143.9, 141.0, 131.5, 130.8, 129.9, 129.7, 128.2, 127.3, 125.5, 65.0, 63.7, 39.7, 32.6, 23.4, 23.1, 21.3, 20.6, 17.9, 17.7.

[2*R*,3*S*,(*S*)*S*]-*N*-{2-Fenil-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*p*-toluensulfinamida (*sin*-14b)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la (*R*)-*N*-sulfinilcetimina **4b**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 70%.

P.f.: 135-138 °C.

[α]_D²⁰: -60.1 (c 1.0, CHCl₃).

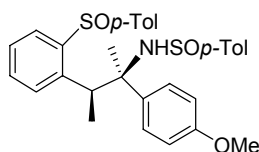
IR (NaCl): 3186, 3088, 1492, 1469, 1085 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45-7.14 (m, 11H), Ar-, 7.06 (s, 4H), 5.38 (sa, 1H), 4.22 (c, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 145.2, 144.3, 143.2, 140.6, 140.3, 139.8, 135.2, 131.9, 130.4 (2C), 129.3, 129.1, 128.4, 127.8, 127.5, 127.2, 125.2, 124.8, 64.3, 44.7, 21.7, 21.3, 21.2 16.3.

Análisis elemental: calculado para C₃₀H₃₁NO₂S₂: C, 71.82; H, 6.23; N, 2.79; S, 12.78. Encontrado: C, 71.79; H, 6.26; N, 2.70; S, 12.82.

[2*R*, 3*S*, (*S*)*S*]-*N*-{2-(4-Metoxifenil)-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*p*-toluensulfinamida (*sin*-12c)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la (*R*)-*N*-sulfinilcetimina **4c**. El producto se aísla como un sólido

blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 2:1.

Rendimiento: 67%.

P.f.: 180-182 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -51.6 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3188, 1609, 1512, 1464 cm⁻¹.

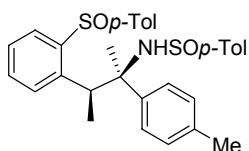
¹H-RMN (200 MHz): 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37-7.05 (m, 10H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.01 (sa, 1H), 4.24 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 1.92 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 144.3, 143.2, 140.6, 140.3, 139.7, 136.7, 136.6, 131.7, 130.2, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 127.6, 125.1 (2C), 124.8 (2C), 113.3, 63.9, 54.9, 44.8, 22.3, 21.1, 16.4, 13.9.

EM (FAB⁺): *m/e* 532 (M+1, 22), 503 (21), 377 (100).

EMAR (FAB⁺)[M+1]: calculado para C₃₁H₃₄N₁O₃S₂: 532.1980. Encontrado, 532.1997.

[2*R*,3*S*,(*S*)*S*]-*N*-{2-(4-Metilfenil)-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*p*-toluensulfinamida (*sin*-14d)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la (*R*)-*N*-sulfinilcetimina **4d**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:5.

Rendimiento: 73%.

P.f.: 179-181 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +105.6 (c 1.0, CHCl₃).

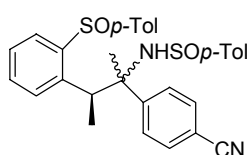
IR (NaCl): 3187, 1595, 1513, 1442 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38-7.00 (m, 13H), 5.09 (sa, 1H), 4.23 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 144.6, 143.3, 141.9, 140.7, 140.4, 139.7, 136.9, 131.9, 130.3, 129.4, 129.3, 128.9, 128.8, 127.8, 127.5, 125.3, 124.9, 124.8, 64.2, 44.8, 22.2, 21.2, 21.1, 20.9, 16.5.

Análisis elemental: calculado para C₃₁H₃₃NO₂S₂: C, 72.19; H, 6.45; N, 2.72; S, 12.44. Encontrado: C, 72.24; H, 6.60; N, 2.48; S, 12.51.

[2*R*/2*S*,3*S*,(*S*)*S*]-*N*-{2-(4-Nitrilofenil)-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*p*-toluensulfinamida (*sin*-14*e*/*anti*-14*e'*)

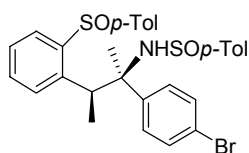


Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-2 y la (*R*)-*N*-sulfinilcetimina **4e**. Los productos se obtuvieron como diastereoisómeros no separables en forma de aceite amarillo.

Rendimiento: 40%.

¹H-RMN (300 MHz): Diastereoisómero mayoritario **14e**: 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.75-7.22(m, 14H), 3.94 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 0.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). Diastereoisómero minoritario **14e'**: 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.75-7.22(m, 14H), 4.03 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 0.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2*S*,3*S*,(*S*)*S*]-*N*-{2-(4-Bromofenil)-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*p*-toluensulfinamida (*sin*-14*f*)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-2 y la (*R*)-*N*-sulfinilcetimina **4f**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 2:5.

Rendimiento: 61%.

P.f.: 131-133 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -4.6 (c 1.0, CHCl_3).

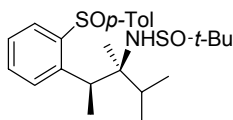
IR (NaCl): 3180, 1711, 1589, 1589, 1490, 1083 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz): 7.52 (s, 4H, Ar-), 7.46-7.05 (m, 12H), 5.75 (sa, 1H), 4.08 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 144.9, 143.7, 143.1, 143.0, 140.6, 140.4, 139.8, 132.0, 131.0, 130.4, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 127.6, 125.0, 124.5, 121.2, 63.8, 44.3, 29.5, 21.2, 21.1, 15.8.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{BrNO}_2\text{S}_2$: C, 62.06; H, 5.21; N, 2.41; S, 11.05. Encontrado: C, 61.82; H, 5.26; N, 2.34; S, 10.51.

[2*R*,3*S*,(*S*)*S*]-*N*-{2-(Isopropil)-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil}-*terc*-butanosulfinamida (*sin*-14g)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, adicionando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2**, sobre una mezcla, previamente formado por agitación durante 5 minutos a -78°C de la (*R*)-*N*-*terc*-butilsulfinilcetimina **16g** con un 110 mol% de AlMe_3 (2 M en tolueno). El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 58%.

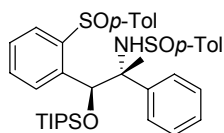
$[\alpha]_D^{20}$: +12.5 (c 1.0, acetona).

IR (NaCl): 3348, 1493, 1472, 1378 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz): 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55-7.20 (m, 6H), 3.89 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.45 (sa, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.93 (pent, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.28-1.24 (m, 12H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 145.0, 143.4, 141.2, 140.6, 131.9, 130.0, 129.7, 127.9, 127.6, 125.9, 63.5, 56.9, 40.4, 37.3, 23.1, 21.3, 20.5, 18.5, 18.0, 17.4.

[2S,3S,(S)S]-N-{2-Fenil-3-triisopropilsililoxi-3-[(S)-2-(p-toluensulfinil)fenil]propil}-p-toluensulfinaida (*anti*-23)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**3** y la (S)-N-sulfinilcetimina **4b**. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 55%.

$[\alpha]_D^{20}$: -0.92 (c 1.0, CHCl₃).

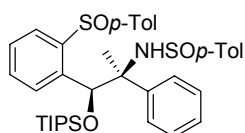
IR (NaCl): 3302, 1492, 1463, 1125, 1090 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.15 (sa, 1H), 5.43 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 0.91-0.88 (m, 18H), 0.88-0.76 (m, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 144.1, 143.6, 141.1, 140.9, 140.6, 140.4, 130.9, 130.5, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 128.2, 128.1, 127.5, 127.4, 125.6, 124.7, 76.0, 66.5, 23.1, 21.3, 17.8, 17.7, 12.2.

Análisis elemental: calculado para C₃₈H₄₉NO₃S₂Si: C, 69.15; H, 7.48; N, 2.12; S, 9.72. Encontrado: C, 68.71; H, 7.36; N, 2.19; S, 9.43.

[2R,3S,(S)S]-N-{2-Fenil-3-triisopropilsililoxi-3-[(S)-2-(p-toluensulfinil)fenil]propiol}-p-toluensulfinaida (*sin*-23)



Se prepara, siguiendo el procedimiento general, a partir del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**3** y la (R)-N-sulfinilcetimina **4b**. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 77%.

$[\alpha]_D^{20}$: -7.25 (c 0.4, EtOH).

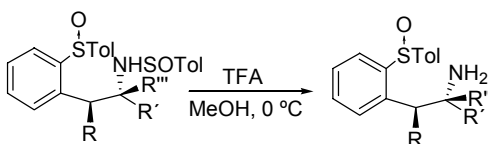
IR (NaCl): 3182, 1492, 1462, 1093 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz): 7.70-7.17 (m, 13H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J = 8.3$, 1.7 Hz, 2H), 5.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 0.90-0.65 (m, 21H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 143.8, 143.3, 142.6, 141.5, 140.9, 140.6, 138.6, 130.9, 130.1, 129.3 (2C), 128.8, 127.8, 127.4, 125.3 (2C), 124.9 (2C), 76.4, 65.9, 23.9, 21.2, 17.8 (2C), 12.1.

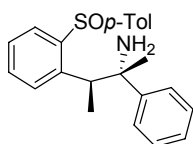
Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Si}$: C, 69.15; H, 7.48; N, 2.12; S, 9.72. Encontrado: C, 68.71; H, 7.36; N, 2.19; S, 9.43.

2.5.7. Procedimiento general para la desulfinilación o ruptura del enlace N-S



Sobre una disolución de la correspondiente *N*-sulfinamida (0.2 mmol) en 3 mL de metanol se añade 50 μL de TFA (0.6 mmol) a 0 $^{\circ}\text{C}$. Transcurridas 3 h, cuando la reacción ha terminado (se controla por TLC), el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante una columna cromatografía SCX (para ver como activar y utilizar este tipo de columnas, ver *técnicas generales* en el epígrafe **2.5.1**). La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona la amina libre pura.

(2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil-2-amina (*anti*-17b)



Se obtiene a partir de *anti*-14b siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación ó ruptura del enlace N-S obteniéndose la amina como un aceite amarillo.

Rendimiento: 91%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +27.0 (c 0.93, CH_3OH).

IR (NaCl): 3358, 3285, 1682, 1472 cm^{-1} .

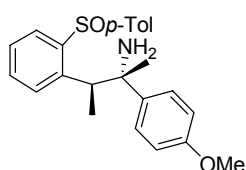
¹H-RMN (300 MHz): 7.62-7.54 (m, 4H), 7.51-7.42 (m, 5H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 4.07 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (sa, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 144.9, 144.3, 141.1, 140.5, 131.5, 129.7, 129.5, 128.7, 128.2, 128.0, 127.4, 126.5, 126.1, 125.2, 58.3, 44.5, 24.2, 21.3, 16.8.

EM (FAB⁺): m/e 364 (M+1, 100), 347 (36), 327 (71), 283 (65).

EMAR (M+1): calculado para C₂₃H₂₆N₁O₁S₁: 364.1735. Encontrado, 364.1730.

(2S,3S)-2-(4-Metoxifenil)-3-[(S)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil-2-amina (*anti*-17c)



Se obtiene a partir de *anti*-14c siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación ó ruptura del enlace N-S obteniéndose la amina como un aceite amarillo.

Rendimiento: 92%.

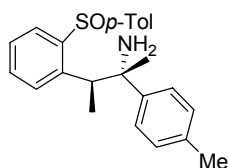
[α]_D²⁰: -44.4 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3352, 3248, 1591, 1510, 1492, 1471, 1030 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.50-7.37 (m, 7H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 4H), 4.05 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (sa, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 145.63, 145.0, 144.6, 141.1, 140.4, 135.9, 131.3, 129.5, 129.4, 128.6, 128.5, 127.3, 126.0, 125.4, 57.9, 44.6, 24.8, 21.2, 20.8, 16.9.

(2S,3S)-2-(4-Metilfenil)-3-[(S)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]-butil-2-amina (*anti*-17d)



Se obtiene a partir de *anti*-14d siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación ó ruptura del enlace N-S obteniéndose la amina como un aceite amarillo.

Rendimiento: 97%.

[α]_D²⁰: -5.1 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3367, 3276, 1688, 1610, 1591, 1510, 1492 cm^{-1} .

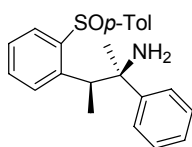
^1H -RMN (300 MHz): 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47-7.30(m, 7H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H), 3.98 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.42 (sa, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 158.2, 144.6, 144.3, 141.1, 140.5, 139.8, 131.6, 129.9, 129.5, 128.6, 127.4, 127.3, 125.2, 113.3, 58.2, 55.1, 44.8, 23.9, 21.2, 16.7.

EM (FAB $^+$): m/e 394 ($M+1$, 76), 377 (100), 378 (28).

EMAR ($M+1$): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_2\text{S}$: 394.5416. Encontrado, 394.1840.

(2R,3S)-2-Fenil-3-[(S)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]butil-2-amina (*sin*-18b)



Se obtiene a partir de *sin*-14b siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación ó ruptura del enlace N-S obteniéndose la amina como un aceite amarillo.

Rendimiento: 92%.

$[\alpha]_D^{20}$: +40.3 (c 1.1, CH_3OH).

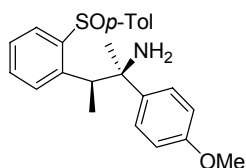
IR (NaCl): 3358, 3286, 1688, 1493 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.62-7.55 (m, 3H), 7.51-7.49(m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37-7.22 (m, 6H), 4.07 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.75 (sa, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz): 148.2, 144.7, 144.3, 141.0, 140.5, 131.5, 129.7, 129.5, 128.8, 128.0, 127.4, 126.5 (2C), 125.2, 58.4, 44.2, 24.0, 21.2, 16.7.

EM (FAB $^+$): m/e 364 ($M+1$, 100), 348 (10), 347 (41), 327 (18).

EMAR ($M+1$): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 364.1735. Encontrado, 364.1731.

(2R,3S)-2-(4-Metoxifenil)-3-[(S)-2-(p-toluensulfinil)fenil]butil-2-amina (sin-18c)

Se obtiene a partir de *sin-14c* siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación ó ruptura del enlace N-S obteniéndose la amina como un aceite amarillo.

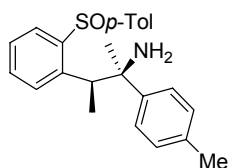
Rendimiento: 93%.

$[\alpha]_D^{20}$: +82.1 (c 1.0, acetona).

IR (NaCl): 3187, 1513, 1492, 1086 cm^{-1} .

^1H RMN (200 MHz): 7.60-7.18(m, 10H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.99 (c, J = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.92 (sa, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.88 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz): 158.1, 152.1, 148.9, 131.4, 129.6, 129.5, 128.7 (2C), 127.3 (2C), 125.3 (2C), 113.2 (2C), 57.9, 55.2, 44.8, 21.2, 16.8 (2C).

(2R,3S)-2-(4-Metilfenil)-3-[(S)-2-(p-toluensulfinil)fenil]butil-2-amina (sin-18d)

Se obtiene a partir de *sin-14d* siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación ó ruptura del enlace N-S obteniéndose la amina como un aceite amarillo.

Rendimiento: 80%.

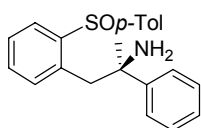
$[\alpha]_D^{20}$: -120.1 (c 1.0, HCCl_3).

^1H -RMN (200 MHz): 7.52-7.28(m, 8H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (c, J = 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 144.8, 141.0, 140.5, 136.1, 131.5, 129.6, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 127.5, 126.0 (2C), 125.3, 58.1, 44.5, 24.4, 21.3, 20.9, 16.8.

EM (FAB $^+$): m/e 378 (M+1,100), 371 (37), 361 (56), 327 (18).

EMAR (M+1): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NOS}$: 378.5422. Encontrado, 378.1883.

(1S)-1-Metil-1-fenil-2-[(S)-2-*p*-tolilsulfinilfenil]-etilamina (21)

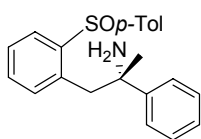
Se obtiene a partir de **11** ó **10b** siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación ó ruptura del enlace N-S obteniéndose la amina como un aceite amarillo.

Rendimiento: 81% desde **11** y 75% desde **10b**.

$[\alpha]_D^{20}$: -190.5 (c 0.4, CH₃OH).

¹H-RMN (300 MHz): 7.73 (dd, *J* = 6.4, 1.3 Hz, 1H), 7.41-7.12 (m, 11H), 6.80 (dd, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (sa, 2H), 1.53 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 148.0, 145.5, 141.9, 141.2, 136.1, 131.6, 130.5, 129.9, 128.3, 128.1, 129.7, 125.7, 125.5, 125.4, 56.2, 46.2, 30.7, 21.3.

(1S)-1-Metil-1-fenil-2-[(S)-2-*p*-tolilsulfinilfenil]-etilamina (22)

Se obtiene a partir de **10b** siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación ó ruptura del enlace N-S obteniéndose la amina como un aceite amarillo.

Rendimiento: 92%.

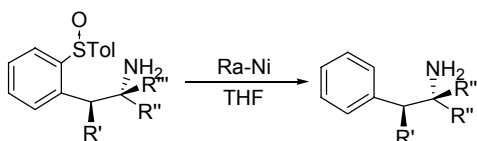
$[\alpha]_D^{20}$: -210.0 (c 0.2, acetona).

IR (NaCl): 3057, 3022, 2970, 2926, 1596, 1470, 1082, 1058, 1031, 753 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.80-7.60 (m, 1H), 7.38-7.12 (m, 11H), 6.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.84 (sa, 2H), 1.54 (s, 3H).

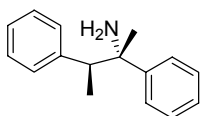
¹³C-RMN (75 MHz): 147.7, 145.4, 141.6, 141.3, 136.1, 131.8, 130.5, 129.9, 128.4, 128.1, 126.8, 125.8, 125.5(2C), 56.5, 46.1, 30.2, 21.4.

2.5.8. Procedimiento general para la desulfinilación C-sp² mediada por Níquel-Raney



Sobre una disolución del sulfóxido (0.18 mmol) en 2 mL de THF a temperatura ambiente se añade una suspensión de 1.2 g de Níquel-Raney activado (para ver procedimiento de activación, ver *reactivos* en el epígrafe **2.5.2**) en THF (3 mL). La disolución se agita durante 2 horas y, una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), el crudo se purifica mediante una columna SCX (para ver como activar y utilizar este tipo de columnas, ver *técnicas generales* en el epígrafe **2.5.1**) proporcionando la amina pura.

(2S,3S)-2-Fenil-3-fenilbutil-2-amina (19b)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con Ni-Ra como un aceite incoloro a partir del compuesto *anti*-**17b**.

Rendimiento: 81%.

$[\alpha]_D^{20}$: -37.9 (c 2.0, CHCl₃).

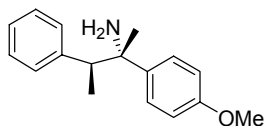
IR (NaCl): 3269, 3203, 1602, 1494, 1451, 1029 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD): 7.41-7.21 (m, 8H), 7.10-7.07 (m, 2H), 3.23 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (sa, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz, CD₃OD): 146.7, 143.3, 130.9 (2C), 129.6, 129.4, 128.4, 127.6, 60.5, 52.5, 24.7, 16.7.

EM (FAB⁺) *m/e*: 226 (M+1, 61), 209 (100), 195 (71).

EMAR [M⁺H]: calculado para C₁₆H₁₇N₁: 226.1595. Encontrado, 226.1607.

(2S,3S)-2-(4-Metoxifenil)-3-fenilbutil-2-amina (19c)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con Ni-Ra como un aceite incoloro a partir del compuesto *anti*-17c.

Rendimiento: 87 %.

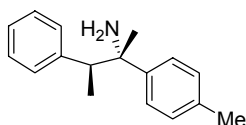
$[\alpha]_D^{20}$: -47.9 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3361, 3059, 3028, 2969, 2935, 2836, 2876, 1610, 1512, 1453, 1299, 1249, 1181, 1034 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.19(d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 158.2, 142.6, 129.5, 129.3, 127.5 (2C), 126.5, 113.0 (2C), 58.5, 55.2, 50.8, 26.1, 15.9.

EMAR [M⁺H]: calculado para C₁₇H₁₉NO: 239.1435. Encontrado, 239.1443.

(2S,3S)-2-(4-Metilfenil)-3-fenilbutil-2-amina (19d)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con Ni-Ra como un aceite incoloro a partir del compuesto *anti*-17d.

Rendimiento: 91%.

$[\alpha]_D^{20}$: -52.3 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3385, 3031, 2923, 2855, 1517, 1453, 815, 704 cm⁻¹.

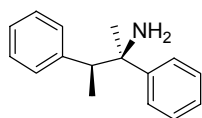
¹H-RMN (300 MHz): 7.23-7.08 (m, 9H), 6.98(sa, 2H), 3.39 (c, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 140.4, 137.3, 129.6, 128.8, 127.9, 127.1, 126.6, 29.7, 24.1, 20.9, 15.9, 14.1.

EM (FAB⁺) *m/e*: 240 (M+1, 24), 224 (19), 223 (100), 209 (14).

EMAR [M⁺H]: calculado para C₁₇H₂₂N: 240.1762. Encontrado: 240.1742.

(2*R*,3*S*)-2-Fenil-3-fenilbutil-2-amina (20b)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con Ni-Ra como un aceite incoloro a partir del compuesto *sin*-18b.

Rendimiento: 86%.

[α]_D²⁰: -20.4 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3270 (sa), 1602, 1451 cm⁻¹.

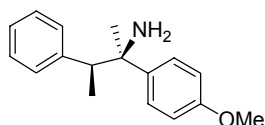
¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD): 7.40-7.21 (m, 8H), 7.09 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 2H), 3.28 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz, CD₃OD): 145.9, 142.7, 130.5, 129.2, 129.0, 128.2, 128.0, 127.2, 60.3, 51.9, 23.9, 16.2.

EM (FAB⁺): *m/e* 209 (M+1, 24), 195 (55).

EMAR [M⁺H]: calculado for C₁₆H₁₇N₁ 209.1330. Encontrado, 209.1329.

((2*R*,3*S*)-2-(4-Metoxifenil)-3-fenilbutil-2-amina (20c)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con Ni-Ra como un aceite incoloro a partir del compuesto *sin*-18c.

Rendimiento: 90%.

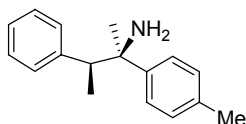
[α]_D²⁰: -6.2 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3200 (sa), 1611, 1517, 1258 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 7.35-7.20 (m, 7H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): 158.7, 140.9, 129.5, 127.8, 127.7 (2C), 126.9, 113.2, 55.1, 49.7, 29.6, 24.5, 15.8.

(2R,3S)-2-(4-Metilfenil)-3-fenilbutil-2-amina (20d)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con Ni-Ra como un aceite incoloro a partir del compuesto *sin*-**18d**.

Rendimiento: 80%.

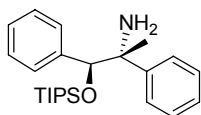
[α]_D²⁰: -0.6 (c 0.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 3200 (sa), 1611, 1451 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 7.35-7.20 (m, 9H), 3.37 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): 140.8, 139.7, 138.5, 130.6, 130.5, 129.6, 128.9, 127.0, 62.7, 30.7, 21.0, 20.6, 16.3.

(2S,3S)-2,3-(Difenil)-3-triisopropilsililoxipropil-2-amina (24)



A una disolución de *anti*-**23** (0.2 mmol) en metanol (3 mL) a 0 °C se añaden 50 μL de TFA (0.6 mmol). Una vez finalizada la reacción, seguida por TLC (3 horas), el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica SCX. A una disolución de la amina resultante en THF se le añade una suspensión de 1.2 g de Ni-Raney activado (epígrafe **2.5.2**). Una vez finalizada la reacción el crudo se purifica mediante columna cromatográfica SCX (el procedimiento es similar al utilizado en el procedimiento general para ruptura del N-S), obteniéndose el aminoalcohol correspondiente.

Rendimiento: 70% (Rendimiento global de las dos etapas).

[α]_D²⁰: +256.0 (c 0.55, CH₃OH).

IR (NaCl): 3021, 1602, 1462, 1100, 1065 cm^{-1} .

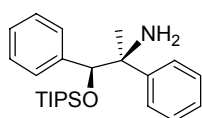
^1H -RMN (300 MHz): 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.27-7.19(m, 6H), 7.09 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.10 (sa, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.87-0.84 (m, 21H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 140.6, 128.1, 127.7, 127.6, 127.3, 126.6 (2C), 126.5, 82.8, 60.2, 25.8, 18.0, 17.9, 12.6.

EM (FAB): m/e 384 ($M+1$, 100), 371 (26), 368 (31), 367 (93).

EMAR [M^+H]: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NOSi}$: 384.2724. Encontrado: 384.2724.

(2S,3R)-2,3-Difenil-3-triisopropilsiloxipropil-2-amina (25)



A una disolución de *sin*-**23** (0.2 mmol) en metanol (3 mL) a 0 °C se añaden 50 μL de TFA (0.6 mmol). Una vez finalizada la reacción, seguida por TLC (3 horas), el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica SCX. A una disolución de la amina resultante en THF se le añade una suspensión de 1.2 g de Ni-Raney activado (epígrafe **2.5.2**). Una vez finalizada la reacción el crudo se purifica mediante columna cromatográfica SCX (el procedimiento es similar al utilizado en el procedimiento general para ruptura del N-S), obteniéndose el aminoalcohol correspondiente.

Rendimiento: 76% (Rendimiento global de las dos etapas).

$[\alpha]_D^{20}$: -1.0 (c 0.55, CH_3OH).

IR (NaCl): 1494, 1463, 1907, 1064 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz): 7.27-7.19 (m, 8H), 7.00-6.85 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.38 (sa, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.10-0.80 (m, 21H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 145.2, 140.7, 128.1, 127.5, 127.2, 126.9, 126.5, 126.4, 82.9, 59.6, 26.9, 18.0, 12.2.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NOSi}$: C, 75.14; H, 9.72; N, 3.65. Encontrado: C, 75.06; H, 9.98; N, 3.47.

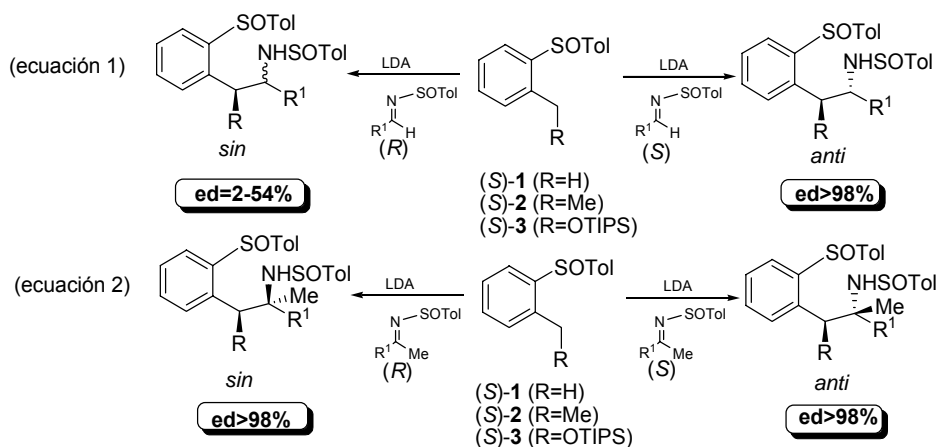
CAPÍTULO 3

Reacción de *orto*- sulfinilbencilcarbaniones con *N*-ariliminas

***Síntesis diastereoselectiva de *sin*-1,2-diaril-
propilaminas***

3.1.- INTRODUCCIÓN

La importancia de los esqueletos de 1,2-diaril y 1-alkil-2-ariletilaminas, como precursores de distintas estructuras de interés en química farmacológica, se puso de relieve en el capítulo 2. Como se pudo constatar en dicho capítulo, se desarrolló un método eficaz para la síntesis de este tipo de estructuras. En los antecedentes al trabajo llevado a cabo se presentó la reacción de los *orto*-sulfinilcarbaniones derivados de (S)-**1-3** con las *N*-sulfinilaldiminas (ecuación 1, Esquema 3.1).¹²³ Esta estrategia permitía sintetizar exclusivamente las aminas *anti* con un control total de la diastereoselectividad. Es decir, la estereodivergencia no era posible con las *N*-sulfinilaldiminas, las cuales presentaban un caso muy claro de par cooperante y no cooperante (ecuación 1, Esquema 3.1). Por otro lado, el estudio con las *N*-sulfinilcetiminas (capítulo 2) confirmó ser un método totalmente estereodivergente, ya que eligiendo la configuración apropiada del sulfóxido de la cetimina, pudieron obtenerse ambas configuraciones de este tipo de estructuras, *sin* y *anti*, de manera totalmente diastereoselectiva (ecuación 2, Esquema 3.1).



Esquema 3.1

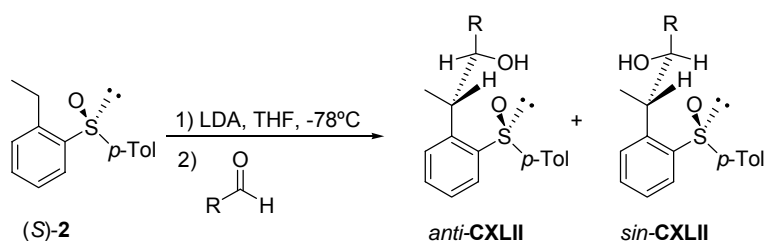
Otro hecho importante, desde el punto de vista sintético, es la necesidad de utilizar dos inductores quirales (los grupos sulfinilo del carbanión y de la imina), para conseguir una alta eficacia en el control de los dos carbonos asimétricos que se generan durante el proceso. Esto claramente constituye una limitación conceptual

123. Tesis Doctoral del Dr. José Julián Alemán Lara. Universidad Autónoma de Madrid. 2005.

desde el enfoque de la economía atómica.¹²⁴ Mucho más interesante sería la creación de dos centros quirales a partir de un único inductor quiral (mono-inducción asimétrica).

La búsqueda de esta aproximación ya se puso de relieve en nuestro grupo de investigación, cuando se planteó la adición del carbanión derivado de (S)-**2** a distintos aldehídos de naturaleza arílica y alquílica.⁶⁰ Este estudio manifestó la eficacia del grupo sulfinilo en el control de la estereoselectividad, que resultaba ser completa en el carbono bencílico pero solo moderada en el hidroxílico. La estereoquímica es totalmente dependiente de la naturaleza del aldehído utilizado. Con aldehídos aromáticos la estereoquímica del producto mayoritario es *anti* (entradas 1-5, Tabla 3.1), mientras que los alifáticos dan lugar predominantemente los *sin* (entradas 6-8, Tabla 3.1).

Tabla 3.1 Reacciones de (S)-**2** con diferentes aldehídos



Entrada	Aldehído (R)	Proporción diastereisomérica anti:sin	Rdto. (%) anti:sin
1	Ph-	85:15	65 -
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -	84:16	68 12
3	2-Naftil-	85:15	62 -
4	1-Naftil-	88:12	73 -
5	2,6-DiMeC ₆ H ₃ -	67:33	44 26
6	<i>n</i> -Bu-	37:63	32 55
7	<i>i</i> -Pr-	29:71	21 54
8	<i>t</i> -Bu-	24:76	14 44

124. Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

60. García Ruano, J. L.; Aranda, M. T.; Aguirre, J. M.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 5383.

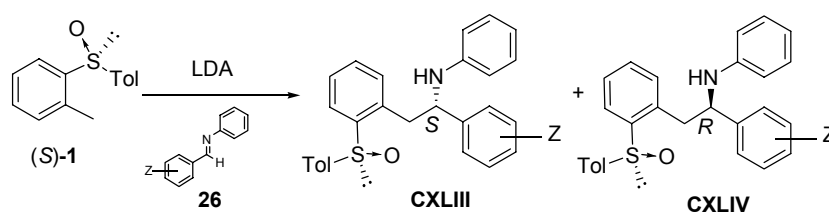
Las explicaciones a los hechos experimentales encontrados se han basado en efectos estéricos. La dependencia entre el tipo de aldehído utilizado y la proporción de diastereoisómeros, mostrado en la tabla anterior, supone una clara evidencia de que los efectos electrónicos no pueden ser ignorados a la hora de justificar el curso esteroquímico.

Con estos precedentes, se decidió abordar el estudio de las reacciones del carbanión (S)-1 con iminas aquirales.¹²⁵ Para evaluar la reactividad de estos electrófilos se llevó a cabo la adición del carbanión derivado de (S)-1 a distintas iminas y oximas. Sólo las *N*-aril bencilideniminas revelaron un comportamiento satisfactorio (siendo mayor del 90% conversión) produciéndose mezclas complejas con oximas y oximas O-metiladas. Una interesante característica de las *N*-aril bencilideniminas es la posibilidad de modular la densidad electrónica del enlace imínico mediante la introducción de sustituyentes en los anillos unidos al C y/o N, lo que resulta atractivo para valorar el papel de posibles efectos electrónicos.

En primer lugar, estudiamos el comportamiento de *N*-fenil derivados de bencilideniminas sustituidas en el anillo unido al carbono imínico (Tabla 3.2). La reacción de (S)-1 con el compuesto sin sustituyentes (Z=H) dio lugar a una mezcla diastereoisomérica 40/60 (entrada 4, Tabla 3.2), obteniéndose como mayoritaria la amina con configuración *R* en el carbono amínico. La obtención de una mezcla casi equimolecular, constituyó una situación ideal como punto de partida para comprobar la influencia que la densidad electrónica del enlace C=N ejerce sobre la estereoselectividad. Así, las iminas con grupos atractores de electrones (entradas 1-3, Tabla 3.2) condujeron mayoritariamente a las aminas de configuración *S* en el carbono, siendo máxima la diastereoselectividad con la imina portadora del grupo CN (efecto -I, -M, entrada 1, Tabla 3.2). Grupos con un efecto -I, como es el caso del *p*-CF₃ (entrada 2, Tabla 3.2) dieron lugar a una diastereoselectividad algo menor pero también favorables al isómero de configuración *S* en el carbono amínico. Por el contrario, con iminas portadoras de grupos donadores de electrones, se confirma un significativo aumento de la diastereoselectividad a favor del compuesto de la amina de configuración *R* (entrada 5-10, Tabla 3.2). Ésta alcanzó su valor máximo cuando se dispusieron dos o tres grupos metoxilos en el anillo aromático (entradas 9-10, Tabla 3.2).

125. Este trabajo forma parte de la Tesis Doctoral del Dr. José Julián Alemán Lara. Universidad Autónoma de Madrid. 2005.

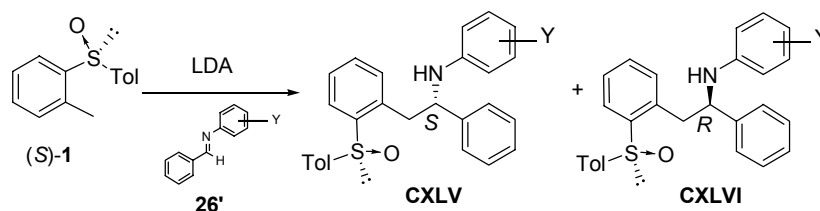
Tabla 3.2. Reacción del sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 con *N*-fenilbencilidenimina sustituidas



Entrada	Z (Imina)	Prop. Diast. ^a	Rdto. (%) ^b
1	4-CN-	85/15	84
2	3-Cl-	66/34	79
3	4-CF ₃ -	65/35	82
4	H-	40/60	81
5	3-MeO-	37/63	65
6	4-Me-	23/77	69
7	4-MeO-	22/78	80
8	2-MeO-	17/83	79
9	2,4-MeO-	9/91	76
10	3,4,5-MeO	8/92	73

^a Medido por ¹H-RMN. ^b Rendimiento global.

Se estudiaron después distintas *N*-arilbencilideniminas sustituidas en el anillo aromático unido al nitrógeno imínico. Los resultados son indicados en la Tabla 3.3. Los efectos de los sustituyentes fueron similares: los atractores favorecen la formación de aminas de configuración *S* en el carbono, y los donadores las de configuración *R*. De igual manera que en la tabla anterior la magnitud del efecto de los sustituyentes depende de su posición en el anillo. Por ejemplo, el efecto de un grupo OMe es mayor cuando ocupa las posiciones *orto* y *para* (comparar entradas 5 y 7, Tabla 3.3), que cuando se encuentra en *meta* (entrada 4, Tabla 3.3). La introducción de dos y tres grupos metoxilos en la imina también aquí proporcionan la máxima diastereoselectividad (entradas 9 y 10, Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Reacción del sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 con N-arilbencilidenimina sustituidas

Entrada	Y (Imina)	Prop. Diast. ^a	Rdto.(%) ^b
1	4-CN-	66/34	85
2	3-Cl-	62/38	78
3	H-	40/60	81
4	3-MeO-	40/60	68
5	4-MeO-	27/73	77
6	4-Me-	25/75	80
7	2-MeO-	22/78	57
8	4-Me ₂ N-	21/79	71
9	2,3,4-TriMeO-	16/84	73
10	2,4-DiMeO-	12/88	75

^a Medido por ¹H-RMN. ^b Rendimiento global.

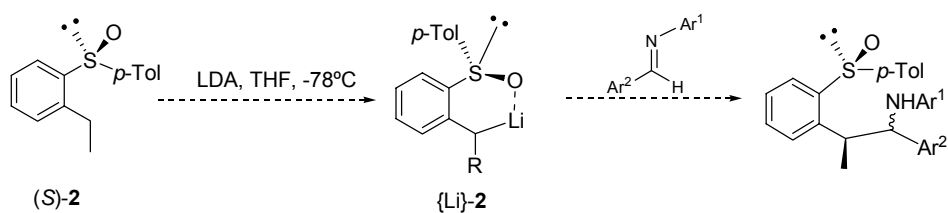
De estos antecedentes se concluyó que el grado de inducción quiral conseguida en estas reacciones era notable, dependiendo la diastereoselectividad tanto en sentido como magnitud de los efectos electrónicos de los sustituyentes sobre los anillos aromáticos. En general, los grupos activantes favorecen la configuración *R* en el carbono y los desactivantes la *S*. Por otra parte, la magnitud de este efecto resulta ligeramente inferior cuando el sustituyente está unido al grupo *N*-arilo.

Esta relación se pudo cuantificar encontrándose correlaciones lineales de energía libre expresadas por la ecuación de Hammett con coeficientes de regresión aceptables de $R^2 = 0.95$ (datos tabla 3.2) y $R^2 = 0.92$ (datos tabla 3.3), y pendientes $\rho = 1.21$ y $\rho = 0.75$ (para las tablas 3.2 y 3.3, respectivamente) indicativas de un significativo papel de los efectos electrónicos, que es más importante cuando los sustituyentes se encuentran en el anillo unido al nitrógeno.

3.2.- OBJETIVOS

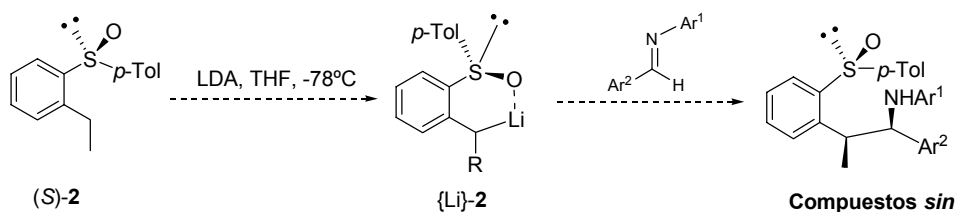
Con estos antecedentes, para este tercer capítulo nos propusimos los siguientes objetivos:

1) Estudiar la adición de {Li}-2 a las mismas aril iminas que proporcionará simultáneamente dos centros quirales. Se pretende evaluar la influencia de factores estéricos y electrónicos sobre el centro bencilo y el efecto del grupo metilo sobre el control de la configuración del centro amínico (Esquema 3.4).



Esquema 3.2

2) Evaluar la posibilidad de controlar la estereoquímica sin y anti de los productos mediante el efecto electrónico de los sustituyentes. En este sentido, será de especial interés conseguir los productos sin, ya que, hasta el momento, no han podido ser obtenidos de forma totalmente esterocontrolada (Esquema 3.3).



Esquema 3.3

3) Encontrar una justificación mecanística que se adapte a todos los datos experimentales. Es importante considerar, como se comentó en el capítulo 2, que en trabajos preliminares fue propuesta una hipótesis mecanística para los estados de

transición de los sulfinilbencilcarbaniones que más tarde se comprobó (por cálculos teóricos) no ser adecuada.

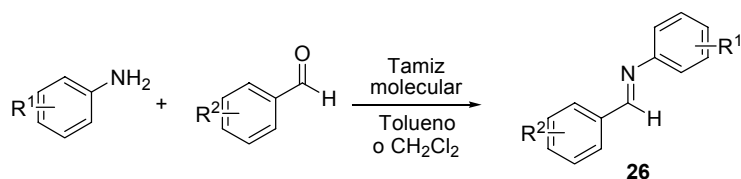
3.3. ADICIÓN DE ORTO-SULFINILBENCILCARBANIONES A N-ARILIMINAS

3.3.1.- Síntesis de las iminas precursoras

La síntesis de todas las N-ariliminas **26** de este estudio se efectuó por calefacción, a reflujo de CH₂Cl₂ o tolueno, de los correspondientes benzaldehídos y anilinas, ambos comerciales, en presencia de tamiz molecular de 4Å activado (Tabla 3.4).¹²⁶

Hay dos detalles en los que se debe hacer hincapié para que esta reacción transcurra adecuadamente. Por un lado, el tamiz molecular debe activarse correctamente para asegurar una efectividad apropiada (ver parte experimental, epígrafe 3.4.1). Por otro, la elección del disolvente depende de la temperatura necesaria para la condensación de los reactivos implicados. Las anilinas más básicas (p. ej. *p*-MeO-C₆H₄NH₂) pueden condensarse a temperatura ambiente utilizando CH₂Cl₂ como disolvente, mientras que las de menor basicidad (p. ej. *p*-CN-C₆H₄NH₂) necesitan reflujo de tolueno. Mediante un filtrado del tamiz y eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvieron las iminas puras con rendimientos que oscilaban entre 80% y el 100% (Tabla 3.4).

126. Se utilizó el mismo procedimiento que el desarrollado en la Tesis de Dr. José Julián Alemán Lara.

Tabla 3.4. Síntesis de las *N*-bencilideniminas.

Imina R ¹ =H	R ²	Imine R ² =H	R ¹	Imina R ¹ = 2,4,6-tri-MeO	R ²
26a	H-	--	--	26''a	H-
26b	4-CN-	26'b	4-CN-	26''b	4-CN-
26c	4-CF ₃ -	--	--	26''c	4-CF ₃ -
26d	3-Cl-	26'd	3-Cl-	26''d	3-Cl-
26e	4-Cl-	26'e	4-Cl-	26''e	4-Cl-
26f	3-MeO-	26'f	3-MeO-	26''f	3-MeO-
26g	4-Me-	26'g	4-Me-	26''g	3-Me-
26h	4-MeO-	26'h	4-MeO-	26''h	4-MeO-
26i	2-MeO-	26'i	2-MeO-	--	--
26j	2-Br-	--	--	--	--
--	--	26'k	4-NMe ₂ -	--	--
26l	2,4-di-MeO-	26'l	2,4-di-MeO-	--	--
26m	3,4-diMeO-	26'm	3,4-di-MeO-	--	--
26n	3,4,5-tri-MeO-	--	--	--	--
26o	2,4,6-tri-MeO-	--	--	--	--
26p	2-Naphthyl-	26'p	2,3,4-tri-MeO-	--	--

3.2.2.- Reacción del *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 con *N*-ariliminas

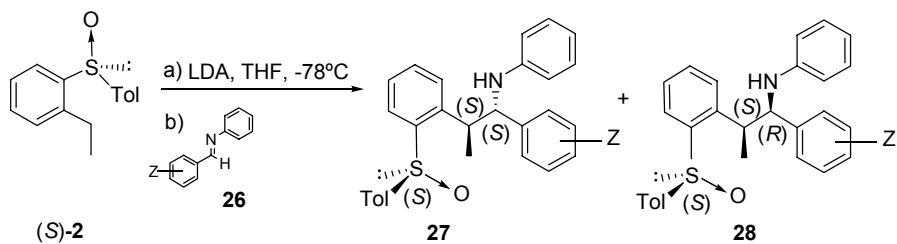
En primer lugar procedimos a estudiar el efecto de los sustituyentes del anillo aromático unido al carbono imínico. La reacción de {Li}-2 con la imina **26a** conduce a una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 91:9, siendo mayoritario el isomero *anti*-**27a** que posee configuración *S* en los dos centros quirales formados. Si comparamos este dato con el que se obtuvo con el sulfóxido (S)-1 (sin grupos en la

posición bencílica), que proporcionó una mezcla 40:60 (entrada 4, Tabla 3.5) y en la que el mayoritario poseía configuración *R* en el carbono amínico, se constata que el metilo bencílico ejerce un papel importante, favoreciendo la formación de la configuración *S* en el carbono amínico. Este efecto se acentúa decisivamente, cuando grupos fuertemente atractores electrones ($Z = 4\text{-CN-}$, $Z = 4\text{-CF}_3\text{-}$) se sitúan en dicho anillo (entradas 1 y 2, Tabla 3.5), determinando la formación exclusiva de los isómeros *anti* (ed≥98%). Similar comportamiento se observa con la imina **26d**, aunque la selectividad no es total dado el menor efecto del grupo 3-Cl- respecto de los anteriores (entrada 3, Tabla 3.5). Es interesante reseñar la ligera mejora en la selectividad mostrada cuando en lugar de realizar la adicción sobre la imina simple de fenilo **26a** (entrada 5, Tabla 3.5) se lleva a cabo sobre la derivada del 1-nalftilcarboxialdehído **26p** (entrada 4, Tabla 3.5).

La introducción de grupos ligeramente donadores tales como el 4-Me- o 2-Br- (entradas 7 y 8, Tabla 3.5) producen una disminución de la diastereoselectividad, aumentando la proporción de la amina de configuración 1*R*. La inversión de esta tendencia, con formación predominante de este isómero, se observa cuando grupos fuertemente donadores, como un metoxilo, se introducen en posiciones 2 ó 4 del anillo aromático (entradas 9-10, Tabla 3.5). Esta inversión llega a ser completa en la reacción de {Li}-(*S*)-**2** con la imina **26i** ($Z = 2,4\text{-MeO}$), que dio lugar a un solo diastereoisómero *sin* **28i** (ed≥98%, entrada 12, Tabla 3.5).

La reacción con **26o**, todavía más enriquecida en electrones por la presencia de tres grupos metoxilo, se produjo con una selectividad inesperadamente baja proporcionando una mezcla de diastereoisómeros **27o/28o** en una relación 33:66 (entrada 13, Tabla 3.5). Esto puede ser debido a que la 2,4,6-trimetoxibencilidenimina posee un patrón de sustitución que no permite la coplanaridad del sistema, haciendo perder la conjugación, produciéndose por consiguiente, una disminución sustancial en la influencia de los efectos mesómeros de los grupos MeO- (Figura 3.1).

Tabla 3.5. Reacción del sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 con *N*-fenilbencilidenimina sustituidas **26**



Entrada	Z (Imina)	Prop. diast. (anti/sin) ^b	Productos	Rdto. (%) ^a
1	4-CN- (26b)	≥98:≤2	27b	90
2	4-CF ₃ - (26c)	≥98:≤2	27c	69
3	3-Cl- (26d)	97:3	27d	72
4	^c (26p)	94:6	27p:28p	70
5	Ph- (26a)	91:9	27a:28a	72
6	3-MeO- (26f)	81:19	27f:28f	64
7	4-Me- (26g)	78:22	27g:28g	80
8	2-Br- (26j)	77:23	27j:28j	55
9	4-MeO- (26h)	41:59	27h:28h	61
10	2-MeO- (26i)	27:73	27i:28i	65
11	3,4-Di-MeO- (26m)	33:67	27m:28m	76
12	2,4-Di-MeO- (26l)	≤2:≥98	28l	62
13	2,4,6-Tri-MeO- (26o)	33:66	27o:28o	54

^a Rendimiento global. ^b Medido por ¹H-RMN. ^c *N*-Fenil-1-naftilidenimina.

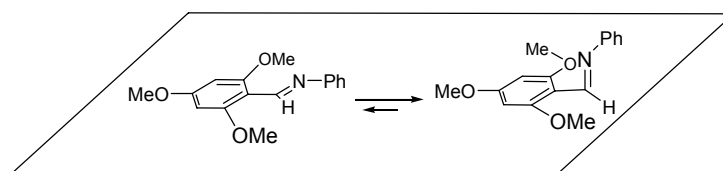


Figura 3.1

Es interesante comentar que la mayoría de las mezclas de aminas obtenidas en estas reacciones se separaron satisfactoriamente por cromatografía (ver parte experimental). Los rendimientos indicados corresponden a la suma de los

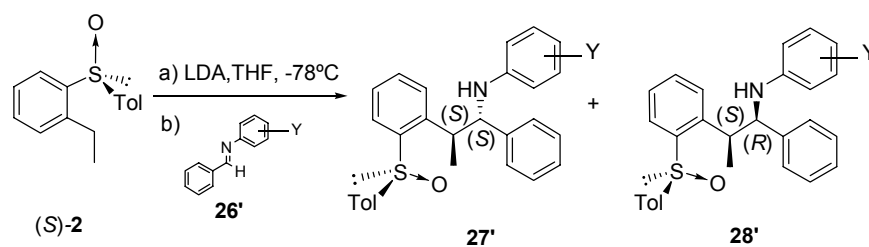
rendimientos aislados tras la separación. La caracterización de las aminas se realizó sobre productos diastereoisoméricamente puros excepto, en los casos en que su baja proporción en la mezcla (<5%) nos impidió su aislamiento.

Todos estos resultados ponen de relieve unas consecuencias muy pronunciadas derivadas de los efectos electrónicos de las iminas cuando el sulfoxido (S)-**2** estaba implicado en la reacción. También es remarcable que es la primera vez que esta reacción de adición es totalmente *sin*-diastereoselectiva (entrada 12, Tabla 3.5), lo que resulta interesante en conexión con uno de los objetivos fundamentales que nos planteamos en este capítulo.

A continuación llevamos a cabo el estudio de la reacción de (S)-**2** con las iminas sustituidas en el anillo de anilina **26'** (Tabla 3.6). Cuando estas poseen sustituyentes atrectores de electrones, 4-CN- (**26'a**) y 3-Cl- (**26'd**) (entradas 1 y 2, respectivamente), las reacciones son más estereoselectivas que con **26a**, tal y como sucedía con las iminas de la tabla 3.5 estudiadas anteriormente, proporcionando una relación de los diastereoisómeros 96:4 y 94:6, respectivamente (entradas 1 y 2, Tabla 3.6). Esto indica que los grupos de estas características electrónicas vuelven a favorecer la diastereoselectividad a favor del isómero *anti*. Del mismo modo, Las iminas con grupos ligeramente donadores, como **26'g** (Y= *p*-Me), provocan una fuerte disminución de la diastereoselectividad (comparar entradas 3 y 6, Tabla 3.6), aumentando la proporción de los isómeros *sin*, aunque sin llegar a predominar. Esta influencia también concuerda con lo observado en las reacciones con las *N*-fenilbencilideniminas **26**.

La introducción de un grupo 4-MeO en el anillo, invierte la diastereoselectividad y determina que la amina de configuración *R* sea, del mismo modo que antes, la mayoritaria (entrada 7, Tabla 3.6). Un incremento sustancial de la estereoselectividad hacia el isómero *sin* se observa en las reacciones con las iminas **26'm** y **26'm** (entradas 8 y 9, Tabla 3.6) que ponen de relieve que los efectos de los sustituyentes parecen ser aditivos. Finalmente, la diastereoselectividad llega a ser completa (de≥98%) en el caso de la imina derivada de la 2,4,6-trimetoxianilina (entrada 10, Tabla 3.6), que proporciona únicamente el isómero *sin* **28p** en un 61% de rendimiento. Este resultado es fundamental de cara a proyectar un método de preparación de las deseadas *sin*-1,2-ariletilaminas.

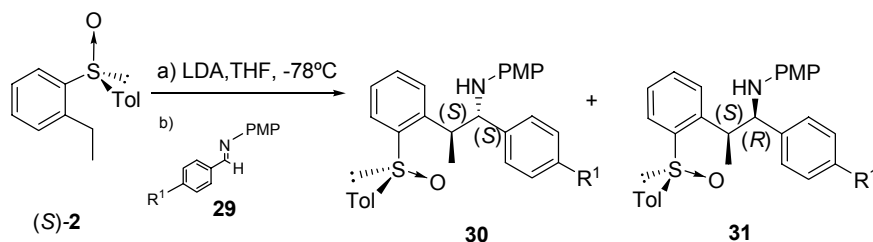
Tabla 3.6. Reacción del sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** con *N*-arilbencilidenimina sustituidas **26'**



Entrada	Y (Imina)	Prop.diast. (anti/sin) ^a	Producto	Rdto. (%) ^a
1	4-CN- (26'b)	96:4	27'b:28'b	88
2	3-Cl- (26'd)	94:6	27'd:28'd	80
3	H- (26'a)	91:9	27a:28a	72
4	4-Cl- (26'e)	85:15	27'e:28'e	58
5	3-MeO- (26'f)	79:21	27'f:28'f	61
6	4-Me- (26'g)	66:33	27'g:28'g	81
7	4-MeO- (26'h)	36:64	27'h:28'h	78
8	3,4-di-MeO- (26'm)	23:77	27'm:28'm	90
9	2,4-di-MeO- (26'l)	11:89	27'l:28'l	76
10	2,4,6-TriMeO- (26'p)	≤2:≥98	28'p	61

^a Rendimiento global. ^b Medido por ¹H-RMN.

La reacción de {Li}-(S)-**2** con las iminas **29a** y **29b** (Tabla 3.7) son mas estereoselectivas que las que se producen con **26'h** (entrada 7, Tabla 2.6), revelando que la aditividad se los efectos de los sustituentes se produce también cuando ocupan anillos diferentes.

Tabla 3.7. Reacción de {Li}-2 con N-PMP iminas

Entrada	Imina (R^2)	Prop. diást. (anti/sin) ^a	Producto	Rdto.(%) ^b
1	<i>p</i> -Me- (29a)	34:66	30a:31a	77
2	<i>p</i> -MeO- (29b)	≤2:≥98	31b	61

^a Medida por ¹H-RMN. ^b Rendimiento global.

Las principales conclusiones derivadas de los estudios anteriores son:

- El grupo sulfinilo controla totalmente la configuración del carbono bencílico obteniéndose exclusivamente aquellos isómeros que poseen, en dicho carbono, una configuración idéntica a la del grupo sulfinilo inductor (S en nuestro caso).
- La configuración del carbono quiral nitrogenado (y por tanto la estereoquímica *sin* o *anti* del producto resultante) viene determinada principalmente por la densidad electrónica del nitrógeno imínico. En general, los grupos que atraen electrones favorecen la formación de los isómeros *anti*, mientras lo donadores refuerzan la orientación *sin*.
- La formación de la configuración S en el carbono amínico está más favorecida en las reacciones del compuesto (S)-2 que con las del (S)-1.

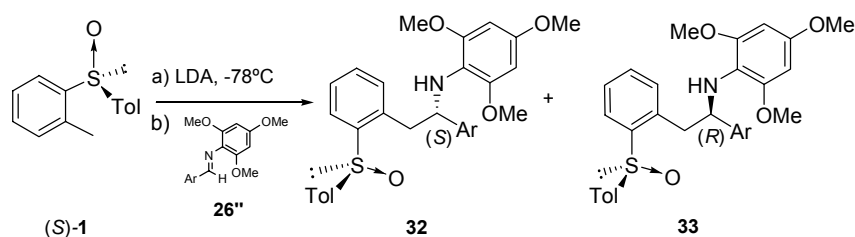
3.3.3.- Síntesis diastereoselectiva de *sin*-1,2-diaril-propilaminas

Conocida la tendencia que sufren las reacciones del carbanión bencílico (S)-2 con las distintas diariliminas y animados por los resultados obtenidos en el caso de utilizar anillos muy enriquecidos en electrones, especialmente 2,4,6-trimetoxifenilo unido al nitrógeno, que da lugar únicamente a las aminas *sin* totalmente diastereoselectiva (entrada 10, Tabla 3.6), nos planteamos desarrollar esta

metodología y conocer el alcance de la reacción con diferentes iminas derivadas de la 2,4,6-trimetoxianilina.

Una vez sintetizadas las iminas en cuestión (Tabla 3.4), estudiamos primero su comportamiento frente al carbanión derivado de (S)-**1**, siempre menos diastereoselectivas (como se puede comprobar en los antecedentes de esta memoria), y posteriormente nos centraremos en el estudio de las reacciones con aniones de (S)-**2**. La reacción del carbanion {Li}-(S)-**1** con la imina patrón **26''a** en THF a -78°C dio lugar a la amina **33a**, con estereoquímica 1*R* en el carbono amínico, de manera totalmente diastereoselectiva (entrada 3, Tabla 3.8). Si comparamos el comportamiento de este anión con otras iminas ricas en electrones como son la 2,3,4-trimetoxi (entrada 9, Tabla 3.3) y la 2,4-dimetoxi (entrada 10, Tabla 3.3), observamos similar tendencia, aunque en estos casos fueron obtenidas diastereoselectividades moderadas (~80:20).

El mismo comportamiento mostraron las iminas derivadas de benzaldehído sustituidas con grupos donadores de electrones como el 4-MeO- (entrada 5, Tabla 3.8), y débilmente atractores como por ejemplo: 4-Cl- o 3-MeO- (entradas 2 y 4, Tabla 3.8). Esto demuestra que el grupo 2,4,6-trimetoxifenilo es capaz de superar el efecto adverso de estos grupos débilmente atractores. Finalmente, el único caso en que la reacción no es estereoselectiva es el de la reacción de (S)-**1** con **26''b** (entrada 1, Tabla 3.8) portador de un grupo fuertemente atractor como el 4-CN-.

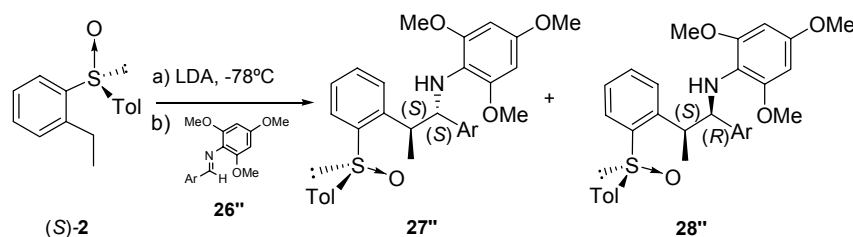
Tabla 3.8. Reacción del sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 con N-2,4,6-trimethoxyfenilbencilidenimina sustituidas **26''**

Entrada	Ar (Imina)	Prop. diast. (anti:sin) ^b	Producto	Rdto. (%) ^a
1	4-CN-C ₆ H ₄ - (26''b)	48:52	32b:33b	70 ^c
2	3-MeO-C ₆ H ₄ - (26''f)	<2:>98	33f	68
3	H-C ₆ H ₄ - (26''a)	<2:>98	33a	74
4	4-Cl-C ₆ H ₄ - (26''e)	<2:>98	33e	72
5	4-MeO-C ₆ H ₄ - (26''h)	<2:>98	33h	76

^a Rendimiento global. ^b Medido por ¹H-RMN. ^c Inseparables por cromatografía en columna.

Siguiendo el mismo procedimiento que para (S)-1, realizamos diferentes reacciones del sulfóxido (S)-2 con distintas iminas (Tabla 3.9). La tendencia es muy similar a la mostrada anteriormente. Cuando se utilizan sustituyentes fuerte o débilmente dadores de electrones, como por ejemplo: 4-MeO- o 4-Me-, se consiguen únicamente los isómeros *sin* (con estereoquímica 1*R*,2*S*) en unos rendimientos muy buenos después de purificación en columna cromatografía (entrada 6 y 7 respectivamente, Tabla 3.9). Este comportamiento es el estándar revelado hasta ahora por estas iminas. Similar conducta mostró el grupo 3-MeO, un sustituyente débilmente atractor de electrones por su efecto inductivo, proporcionando un único diastereoisómero *sin* **28''f** en un 71% de rendimiento (entrada 4, Tabla 3.9).

Tabla 3.9. Reacción del sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 con *N*-2,4,6-trimetoxyfenilbencilidenimina sustituidas **26''**



Entrada	Ar (Imina)	Prop.diast. (anti:sin) ^b	Producto	Rdto. (%) ^a
1	4-CN-C ₆ H ₄ - (26''b)	36/64	27''b:28''b	72 ^c
2	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ (26''c)	24/76	27''c:28''c	9/51
3	3-Cl-C ₆ H ₄ - (26''d)	17/83	27''d:28''d	6/47
4	3-MeO-C ₆ H ₄ - (26''f)	<2:>98	28''f	71
5	H-C ₆ H ₄ - (26''a)	<2:>98	28''a	61
6	4-Me-C ₆ H ₄ (3''g)	<2:>98	28''g	72
7	4-MeO-C ₆ H ₄ - (26''h)	<2:>98	28''h	78

^a Rendimiento global. ^b Medido por ¹H-RMN. ^c Inseparables por cromatografía en columna.

Cuando se llevó a cabo la reacción con sustituyentes más atractores, tal como 3-Cl-, 4-CF₃- y 4-CN-, se obtuvieron mezclas de isómeros (entradas 1-3, Tabla 3.9). Aunque, *a priori*, estos resultados podrían trascender como negativos es importante compararlos con los obtenidos en la Tabla 3.5, donde iminas con un grupo un fenilo simple estaban implicadas. Los mismos grupos atractores (4-CN- y 4-CF₃-) en las iminas de *N*-fenilo dieron lugar a los compuestos *anti* exclusivamente, mientras que en el caso que nos ocupa siempre se consigue una relación diastereoisomérica favorable hacia los isómeros *sin* (comparar entradas 1 y 2 en la Tabla 3.5, con 1 y 2 en la Tabla 3.9). Por lo tanto, hemos conseguido para los sustituyentes 3-Cl- y 4-CF₃- (entrada 2 y 3, Tabla 2.9) una relación de isómeros bastante favorable respecto a la estereoquímica *sin*, lo que unido a que los isómeros son perfectamente separables por columna cromatográfica pone de relieve que el método puede considerarse como bueno o excelente para obtener los isómeros con configuración *R* en el carbono amínico (son los compuestos *anti* cuando la posición bencílica está sustituida). Sólo para el caso de la imina **26''b** (entrada 1, Tabla 3.9), el método no es aceptable ya que aunque la relación diastereoisomérica fue de 36/64 (mayoritario el *sin*), los productos fueron inseparables cromatografía en columna.

Cómo conclusión de este apartado se puede decir que hemos hallado una nueva metodología para la síntesis de los isómeros sin de esqueletos tan atractivos como las 1,2-diaril 2-ariletilaminas y haciendo uso de una monoinducción asimétrica. Consiste en utilizar N-2,4,6-trimetoxifenilariliminas como electrófilos. El método es aplicable a iminas con sustituyentes dadores y débilmente atractores de electrones sin pérdida de control. Algo de eficacia se pierde para los fuertemente atractores, alcanzándose mezclas diastereoisoméricas muy enriquecidas en el isómero deseado, y que, en la mayoría de los casos, son separables por columna cromatografía. Por lo tanto el método asegura, desde un punto de vista conceptual, la síntesis de estos compuestos, difíciles de obtener por otros procedimientos.

4.2.4.- Eliminación del grupo N-2,4,6-trimetoxifenil- y desulfinilación

Para que el método desarrollado posea una indiscutible aplicabilidad, la eliminación de ambos, el grupo inductor quiral y el N-2,4,6-trimetoxifenil, deben de ser llevados a cabo. Nos centramos en primer lugar (dado los antecedentes, Capítulo 2) en obtener las aminas primarias libres. Es conocido en la literatura, el procedimiento oxidativo utilizado para la liberación de aminas protegidas con un grupo PMP- (*p*-metoxifenil-) haciendo uso de CAN.¹²⁷ Por lo tanto, por similitud, llevamos a cabo la reacción de las aminas *sin* **28''a-h** en las condiciones desarrolladas para esta desprotección (Esquema 3.4). Con satisfacción pudimos comprobar que el método era perfectamente aplicable al grupo N-2,4,6-trimetoxifenil, generándose las aminas libres *sin*-**34a-h** con excelentes rendimientos y sin ningún problema de quimioselectividad (Esquema 3.4) para aminas con grupos atractores (X=4-CF₃-, *sin*-**34c**) y dadores de electrones (X=MeO-, *sin*-**34h**).

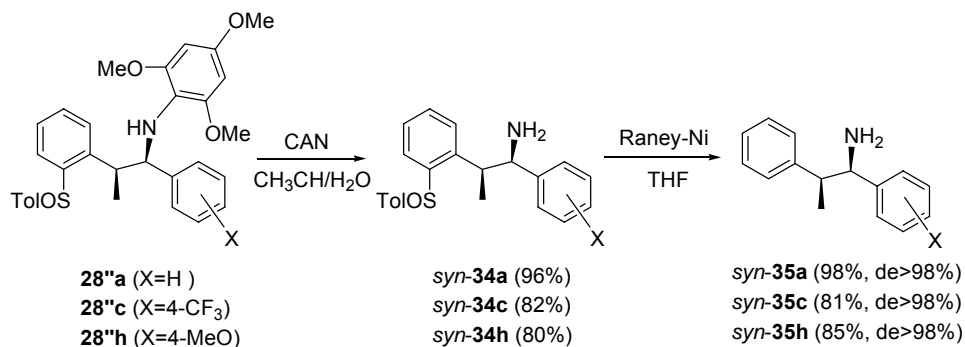
La eliminación del grupo sulfinilo se realizó con el método empleado previamente con otros sustratos similares.⁸⁶ La agitación vigorosa de estas aminas con una suspensión de Raney-Ni/THF proporcionó las aminas *sin*-**35a-h** con unos rendimientos muy buenos (81-89%) (Esquema 3.4). La desulfinilación también fue compatible con grupos de opuestas características electrónicas (*sin*-**35c** y *sin*-**35h**, Esquema 3.4). En ninguno de los procesos aplicados se observó epimerización de los centros quirales creados anteriormente.¹⁰⁴ Con este esquema ponemos de

127. Chi, Y.; Zhou, Y. G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4120.

86. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 677.

104. En algunos casos, el Ni-Ra ha producido la epimerización de centros quirales. Vease: García Ruano, J. L.; Paredes, C. G.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2935 y referencias citadas en él.

relieve la total aplicabilidad del método desarrollado para lograr estas aminas *sin* en su forma libre y óptimamente pura.



Esquema 3.4

4.2.5.- Asignación configuracional

La asignación configuracional de los compuestos de la Tablas 3.5, 3.6 y 3.9 derivados del carbanión {Li}-(S)-**2**, se llevó a cabo a partir del valor de sus constantes de acoplamiento vecinales (Tabla 3.10).

Los compuestos designados como *anti* **27** presentan un valor de $J_{1,2}$ ~10 Hz mientras en los *sin*-**28** dicho valor es muy inferior ($J_{1,2}$ ~ 6 Hz). Esta asignación está basada en el comportamiento conformacional de los sustratos que, debido a repulsiones estéricas, tratan de orientar los grupos arilo en disposición *anti*. Como se observa en la Figura 3.3, los isómeros *anti* **27** en su conformación más estable, sitúan los protones H₁ y H₂ en disposición antiperiplanar, explicando así el elevado valor de su constante de acoplamiento $J_{1,2}$. Por el contrario, los isómeros *sin* **28** presentan dichos protones en disposición "gauche" y por tanto, sus constantes de acoplamiento están en concordancia con un valor próximo 6 Hz.

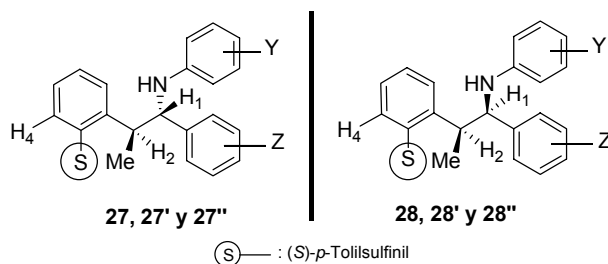
Realizada la asignación, resulta muy instructivo comentar los otros datos de RMN, que también proporcionan confirmación a la asignación realizada (Tabla 3.10). En primer lugar, las señales correspondientes al protón NH son muy diferentes en ambos diastereoisómeros. Su desplazamiento químico es mayor para los isómeros *anti* **27** (las señales son estrechas), y muestran en muchos casos una constante de acoplamiento $J_{H1,NH}$ de magnitud considerable (~6 Hz). Para el caso de los diastereoisómeros *sin* **28**, dicha señal aparece a un campo más alto (menor δ) y usualmente como un singlete muy ensanchado (en ocasiones, incluso no visible).

Estos datos sugieren que los isómeros *anti* están asociados intramolecularmente por enlaces de hidrógeno (única posibilidad de que aparezca una constante de largo alcance con H₁), mientras que en los *sin* no debe producirse esta asociación.

La Figura 3.3 representa la conformación previsiblemente más favorable en torno a los enlaces C-S y C-N. En el primer caso, el par no compartido ha de disponerse en disposición 1,3-*sin*-diaxial respecto del carbono bencílico (las otras dos conformaciones estarían fuertemente impedidas por las interacciones (O/C)_{1,3-sindiaxial} y (Tol/C)_{1,3-sindiaxial}). Al mismo tiempo, por razones estéricas, la conformación favorecida en torno al C-N debe disponer los dos grupos arilos unidos a C y N en disposición *anti*-periplanar. Con estos requisitos, los isómeros *anti* pueden orientar el oxígeno sulfinílico en la disposición y distancia adecuada para poder sufrir una asociación intramolecular por enlace de hidrógeno. Para los isómeros *sin*, donde el grupo sulfinilo se aleja del grupo NH, no es posible dibujar una asociación de estas características.

También resulta evidente la diferencia de desplazamientos químicos del grupo CH₃, mucho más desapantallado en los isómero *sin* **28** que los *anti* **27** ($\Delta\delta \sim 0.5-0.7$ ppm). Ésto puede explicarse por el efecto anisotrópico del enlace S-O que padecen los hidrógenos del metilo en los isómeros *sin*, ya que estos adoptan la disposición paralela adecuada respecto del oxígeno sulfinílico (Figura 3.3).

Tabla 3.10. Configuraciones basadas en los desplazamientos químicos.



Amina	$^3J_{1,2}$	$\delta_{NH}(^3J_{NH})$	δ_{Me}	Amina	$^3J_{1,2}$	$\delta_{NH}(^3J_{NH})$	δ_{Me}
<i>anti</i> -27a	10.1	4.88 (4.4)	0.65	<i>syn</i> -28a	6.0	^b	1.25
<i>anti</i> -27b	10.2	5.64 (7.1)	0.55				
<i>anti</i> -27c	10.2	5.46 (7.8)	0.60				
<i>anti</i> -27d	10.2	5.03 (6.7)	0.62				
<i>anti</i> -27f	10.1	4.87 (^a)	0.69	<i>syn</i> -28f	6.8	4.90 ^a	1.30
<i>anti</i> -27g	10.1	4.74 (6.8)	0.62	<i>syn</i> -28g	6.1	4.74 ^a	1.25
<i>anti</i> -27h	10.5	4.80 (6.1)	0.67	<i>syn</i> -28h	5.6	4.86 ^a	1.23
<i>anti</i> -27i	^b	4.89 ^a	0.73	<i>syn</i> -28i	7.1	4.70 ^a	1.46
<i>anti</i> -27j	10.2	5.57 (7.0)	0.64	<i>syn</i> -28j	5.8	4.80 ^a	1.38
<i>anti</i> -27m	10.1	5.05 (4.7)	0.64	<i>syn</i> -28m	6.1	^b	1.23
<i>anti</i> -27l				<i>syn</i> -28l	6.0	4.70 ^a	1.47
<i>anti</i> -27o	10.9	^b	0.96	<i>syn</i> -28o	7.0	^b	1.65
<i>anti</i> -27p	10.2	^b	0.72				
<i>anti</i> -27'b	10.1	4.10 ^a	0.43	<i>syn</i> -28'b	6.0	^b	1.05
<i>anti</i> -27'd	10.2	5.31 (7.0)	0.57	<i>syn</i> -28'd	5.5	3.60 ^a	1.50
<i>anti</i> -27'e	10.3	5.42 (7.2)	0.57	<i>syn</i> -28'e	5.3	5.16 ^a	1.13
<i>anti</i> -27'f	10.0	4.98 (6.2)	0.65				
<i>anti</i> -27'g	10.1	4.61 (^a)	0.74	<i>syn</i> -28'g	5.8	^b	1.31
<i>anti</i> -27'h	9.7	4.40 (^a)	0.74	<i>syn</i> -28'h	5.9	^b	1.30
<i>anti</i> -27'm	10.1	4.66 (^a)	0.64	<i>syn</i> -28'm	5.8	^b	1.23
				<i>syn</i> -28'l	6.8	^b	0.98
<i>anti</i> -27''b	10.2	^b	0.72	<i>syn</i> -28''a	^b	4.73 ^a	0.95
<i>anti</i> -27''c	10.2	^b	0.70	<i>syn</i> -28''b	9.2	^b	1.52
<i>anti</i> -27''d	10.2	4.71 ^a	0.87	<i>syn</i> -28''c	9.1	4.01 ^a	1.52
				<i>syn</i> -28''d	8.5	^b	1.60
				<i>syn</i> -28''f	7.5	^b	0.92
				<i>syn</i> -28''g	7.5	^b	0.83
				<i>syn</i> -28''h	8.3	^b	0.91

^a Singlete ancho. ^b No observado.

Finalmente, y como confirmación inequívoca de la asignación realizada llevamos a cabo un estudio por difracción de rayos X de los compuestos *anti* 27b y *sin* 28i.¹²⁸

128. Las coordenadas atómicas para las estructuras de difracción de rayos-X de 27b y 28i fueron depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (número de depósito CCDC: 632071 y 632070, respectivamente).

En la Figura 3.4 se muestra el ORTEP de **27b**. Además de confirmar las asignaciones previamente realizadas, la estructura nos certifica la existencia del enlace de hidrógeno predicho: N(1)-H(1)-O, por presentar entre ambos átomos a una distancia de 2.20 Å. También se aprecia que la disposición espacial de los restos aromáticos en torno al enlace C(14)-C(16) es antiperiplanar, al igual que la de los protones H(1) y H(16). Todos estos aspectos indican que, en estado sólido, la molécula adopta una conformación similar a la deducida por RMN para la nuestra en disolución.

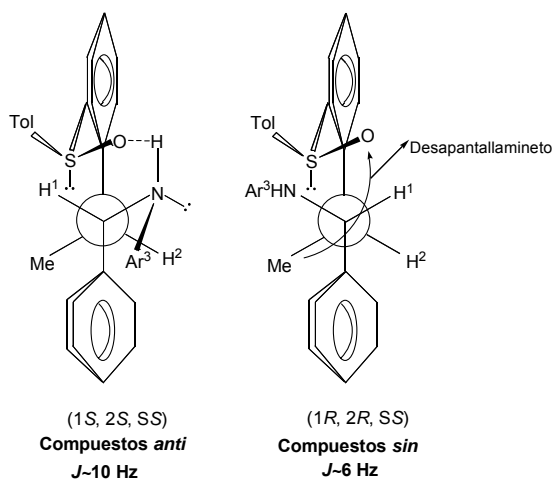
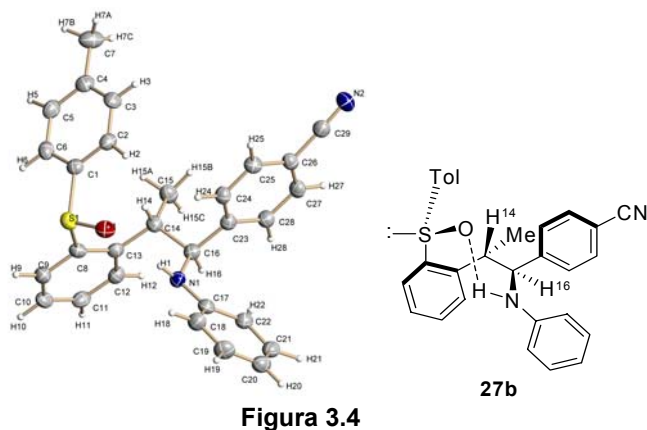
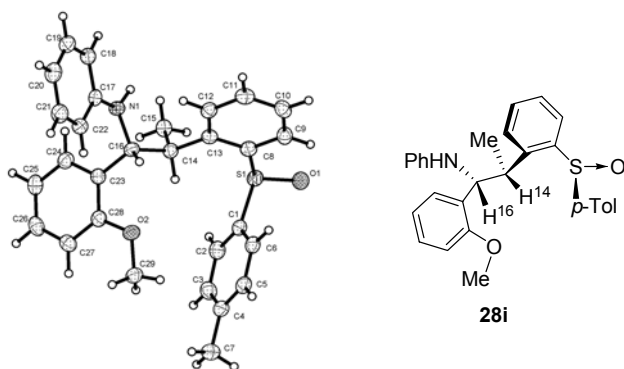


Figura 3.3

Otros parámetros de la Tabla 3.10 revelan que los isómeros *anti* **27** siempre poseen valores de $\delta_{H(2)}$ mayores que los de los isómeros *sin* ($\Delta\delta \sim 0.3-0.4$ ppm). Al contrario, los $\delta_{H(1)}$ muestran la tendencia opuesta, siendo menor en los isómeros **27** (el valor de $\Delta\delta$ es pequeña: $\sim 0.1-0.2$ ppm), aunque existe alguna excepción a esta tendencia (entrada 15, Tabla 3.10).



En la Figura 3.5 se muestra el ORTEP de **28i**. Se observa como el oxígeno sulfinílico se aleja de la función nitrogenada, no facilitando el enlace de hidrógeno con el N-H. Así mismo, la disposición relativa del grupo metilo respecto del oxígeno, ambos dirigidos hacia el mismo lado del plano definido por los átomos C(14)-C(13)-C(8)-S, parece razonable para justificar el desapantallamiento anisotrópico observado en **28i** (Tabla 3.10).



4.2.6.- Interpretación de los datos estereoquímicos. Modelo mecanístico.

Como se comentó en el capítulo 2, todos los resultados conseguidos hasta el momento en la adicción de los sulfóxidos (*S*)-**1-3** con *N*-*p*-tolilsulfinilaldiminas^{86,87} (y

86. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, F. *Org. Lett.* 2003, 5, 677.

87. García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Org. Lett.* 2003, 5, 4513.

en un primer momento también para las *N-p*-tolilsulfinilcetiminas,¹¹⁰ Capítulo 2) habían sido ajustados a un modelo mecanístico basado en un ET de tipo semisilla en los que la estabilidad relativa estaba exclusivamente establecido en factores estéricos.

El estudio llevado a cabo con las *N*-arilaldiminas ponen de manifiesto que los efectos electrónicos tiene un papel substancial en el transcurso estereoquímico de estas reacciones.¹²⁹ Como se indicó en el capítulo 2, el modelo original para la especie {Li}-(S)-**2** adoptaba una conformación tipo semi-silla (**A**, Figura 2.6). La estabilización de los carbaniones bencílicos requiere coplanaridad con el sistema π -aromático, el cual no puede alcanzarse a través de dicha especie. Por ello, una nueva especie **B** es establecida, cuya conformación quasi-bote permitiría tal coplanaridad, situando el hidrogeno de la posición bencílica y el par electrónico del azufre puntos opuestos del bote, orientados hacia el interior de éste (**B**, Figura 3.6).

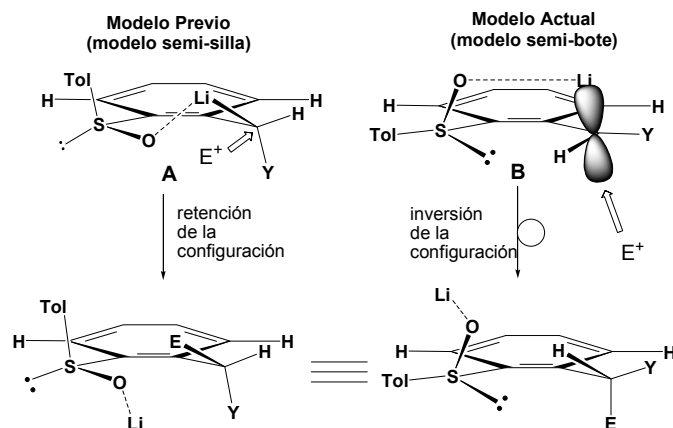


Figura 3.6

Para confirmar esta hipótesis la Doctora Inés Alonso llevo a cabo cálculos teóricos a nivel DFT (B3LYP),¹¹³ utilizando el programa Gaussian03.¹¹⁴ La base

110. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13048.

129. En la bibliografía se encuentra descrita que la diastereoselectividad en la adición del carbanión derivado del (S)-metil-*p*-tolilsulfóxido a acetofenonas es depende de la naturaleza del sustituyente del anillo aromático del compuesto carbonílico. Véase: Kunieda, N.; Nokami, J.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 526.

113. (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G.; *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372. (c) Tictzc, L. F.; Schuffenhauer, A.; Scheiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7952.

estándar utilizada para todos los átomos fue -31G(d).¹³⁰ Las frecuencias armónicas fueron calculadas al mismo nivel de teoría para caracterizar los puntos estacionarios y determinar las energías punto cero (ZPE). En el modelo utilizado el grupo metilo en el anillo del *para*-tolilo ha sido eliminado y adicionalmente dos moléculas de dimetileter han sido incluidas para simplificar el disolvente utilizado en la reacción (THF).

Entre todas las posibles conformaciones, donde el metilo y el grupo sulfinilo estaban implicado, solamente la conformación semi-bote (**A**) frente a la semi-silla (**B**) pudo ser obtenida como favorable (Figura 3.7), debido a que el par electrónico de la posición bencílica tenía tendencia a la deslocalización sobre el anillo aromático, provocando así una gran estabilización del sistema (Figura 3.7). Incluso la conformación semi-bote menos estable (comparando **B2** Figura 3.7, con **A** Figura 3.7), donde el metilo bencílico apunta hacia el grupo *orto*-sulfinilo (**B2**, Figura 3.7), era mucho más estable que la conformación semilla **A**. Esto desechaba la última conformación, limitando el modelo a la conformación tipo-bote **B**.

Una vez clarificada la mayor estabilidad de las conformaciones bote **B** frente a la semisilla **A**, se llevo un cálculo con objeto de averiguar las energías relativas entre las dos conformaciones bote (Figura 3.7). La carga de carbanión bencílico a través del anillo aromático es mucho más efectiva para **B1** que para **B2**, siendo las cargas¹³¹ -0.59 y -0.60 respectivamente. De acuerdo con esto, se observa un mayor valor del enlace de Wiberg entre C1 y C2 para **B1** (1.43) que para **B2** (1.41). Estos efectos están relacionados con la coplanidad entre el anillo aromático y el carbono bencílico, siendo mayor en el caso de **B1** que en **B2** (véase el ángulo dihedro, en Figura 3.7), donde los efectos estéricos son más importantes. Así **B2** es 4.5 Kcal/mol más estable que **B1**.

114. Frisch, M. J. et al. Gaussian 03, Revision E.01; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

130. (a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724. (b) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257. (c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213.

131. Natural bond orbital method of Weinhold: Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.

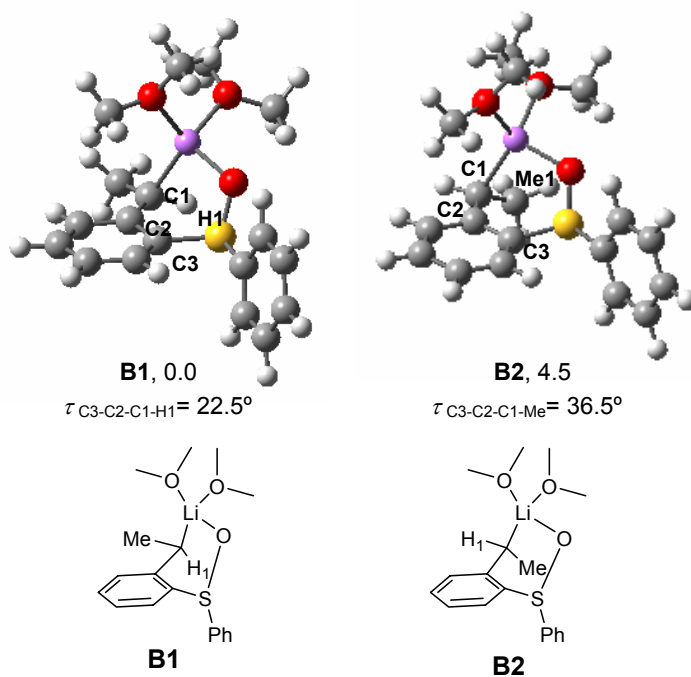
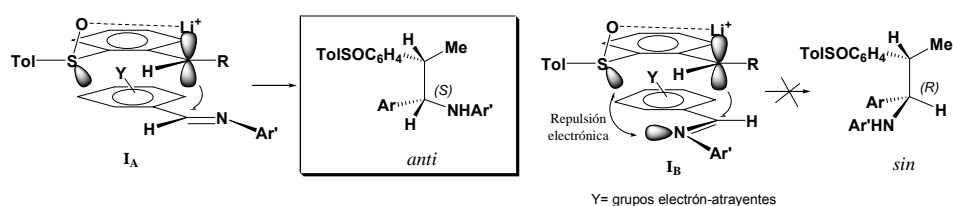


Figura 3.7

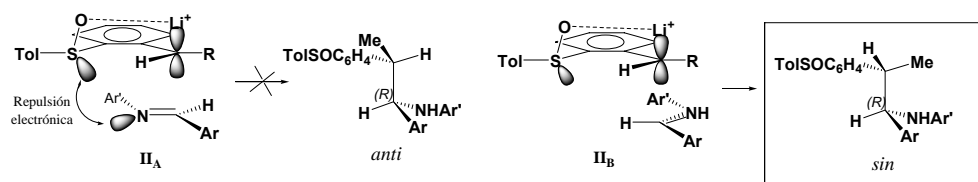
La influencia de los efectos electrónicos en la estereoselectividad de la reacciones de {Li}-(S)-1 and {Li}-(S)-2 con las benciliden-N-ariliminas aquirales estudiadas indica investigación que esta adicción no esta basada únicamente en efectos estéricos. En primer lugar, para justificar que el control del centro quiral bencílico sea efectuado íntegramente por el grupo sulfinilo, basta admitir la formación del quelato con estructura tipo bote como el mostrado en el esquema 3.5, que presenta sólo una acra accesible para la aproximación del electrófilo. Esto determina el que se generen siempre compuestos con configuración S en el carbono bencílico (ya que se parte de (S)-sulfóxidos. Más difícil es justificar el control de la estereoquímica del centro de la amina. Por ello, ha de admitirse que las interacciones entre las nubes aromáticas desempeñan un papel crucial en el la estabilidad de los estados de transición. Cuando puede existir una interacción estabilizante, de tipo “ π, π -stacking”, los anillos se orientan aproximadamente paralelos en el espacio. Si esta interacción no se produce, las repulsiones estereoelectrónicas determinarán el alejamiento de las moléculas en el ET, y su desestabilización. Por lo tanto, asumiendo el estado de transición más estable tipo

bote y la posibilidad de estos apilamientos π,π de las anillos planteamos explicar razonadamente los resultados obtenidos en los ensayos anteriormente desarrollados. Es importante subrayar, a la vista de los efectos encontrados, que el anillo de bencilideno (es decir el proveniente del aldehído en la imina) debe sufrir mayores interacciones porque cambios electrónicos en éste provoca variaciones más drásticas en las diastereoselectividades, y además porque es el anillo directamente unido al carbono de la imina que sufre la reacción de adición. Así, suponiendo la riqueza electrónica del anillo que estabiliza el carbanión bencilico, por su deslocalización (a pesar de contener un grupo electrón-atrayente) de la carga negativa, dos aproximaciones se pueden plantear (Esquema 3.5). Con aldiminas deficientes en electrones (en especial con grupos electrón-atrayentes en el anillo de bencilideno) se puede producir una interacción dador-atractor con el anillo portador grupo sulfinilo que pueda disminuir la energía del estado de transición favoreciendo la adición a la imina. De esta forma, como está representado en el esquema 3.5, suponiendo este apilamiento de estos anillos dos aproximaciones pueden ser viables: la primera de ellas, **I_A**, donde la imina interacciona sin tropezar con ningún tipo de interacción negativa, daría lugar a las aminas con configuración *S*, generando los isómeros *anti* (Esquema 3.5). Por otro lado, la imina puede aproximarse con el átomo de nitrógeno situándose más próximo al grupo sulfinilo, mostrado como **I_B** en el esquema 3.5, lo que provocaría fuertes repulsiones electrónicas entre el par de electrones libre del sulfoxido y el del átomo de nitrógeno de la imina (más acusada cuando en el estado de transición se esté desarrollando una carga formal negativa sobre dicho átomo), esto haría que la energía relativa fuera muy superior a **I_A**, desestimando el curso estereoquímico de la reacción en este sentido. Esta aproximación proporcionaría los isómeros *sin* (es decir la configuración *R* en el carbono de la amina), lo que indica que cuando se utilizan las aldiminas con grupos electrón-atrayentes, con la posibilidad de producir el apilamiento de anillos, la estereoquímica debe ser total o muy mayoritariamente (dependiendo de la fortaleza de las características electrónicas de los grupos) *anti*. Esto está en concordancia con los resultados experimentales (Tabla 3.5. y 3.6).



Esquema 3.5

Por otro lado, si utilizamos iminas con dadores de electrones, la interacción entre anillos propuesta anteriormente sería, con este argumento, totalmente desestabilizante, porque se enfrentarían sistemas aromáticos electrónicamente muy enriquecidos, con la repulsión que ello conlleva. De nuevo dos nuevas aproximaciones pueden ser valoradas para este tipo de iminas, donde los anillos muestren poco tendencia a empaquetarse. Así, surge **II_A** (Esquema 3.6) cuyo curso estereoquímico viene gobernado principalmente por repulsiones electrónicas entre los electrones libres del átomo de azufre y los del nitrógeno de la imina. Este modelo facilitaría los isómeros *anti* con configuración *R* en el carbono de la amina. Sí lo comparamos con **II_B** (Esquema 3.6), donde la aproximación no genera ningún tipo de repulsión electrónica ni estérica, es evidente que la reacción tomará este curso estereoquímico, de menor energía relativa, aportando los isómeros *sin* de forma total o casi totalmente controlada (Esquema 3.6). Este modelo presta una explicación a los resultados obtenidos experimentalmente, en particular para el caso de las *N*-2,4,6-trimetoxiariliminas (Tabla 3.8, y 3.9) que proporcionan diastereoselectividades excelentes favorables al isómero *sin*, que haciendo uso únicamente de efecto estéricos, no habrían podido lograrse nunca. En conclusión, los efectos electrónicos de los anillos aromáticos dominan la energía de las interacciones de los estados de transición, haciendo que la estereoquímica de la amina formada sea totalmente controlada por la elección de las características electrónicas de las aldiminas.



Esquema 3.6

3.4. PARTE EXPERIMENTAL

3.4.1. Técnicas y métodos generales

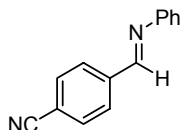
Se utilizaron las técnicas y métodos generales descritos en el capítulo 2 (epígrafe 2.5.2 y 2.5.2). La síntesis de los sulfóxidos (S)-1 y (S)-2 está referida en el capítulo 2. Todos las anilinas, benzaldehídos y la aldmina **26a** fueron adquiridos de fuentes comerciales (Aldrich, etc...).

Para efectuar la síntesis de las diferentes diarilaldiminas es necesario utilizar tamiz molecular de 4Å activado. *Procedimiento de activación:* se toma el tamiz molecular necesario en un matraz y se activa en microondas doméstico (500 W) aplicando dicha radiación durante 2min. A continuación se deja secar a presión reducida. Este procedimiento se repite dos veces.

3.4.2. Método general para la síntesis de las diarilaldiminas¹³²

En un tubo sellado se añaden la anilina correspondiente (43 mmol), el benzaladído adecuado (43 mmol), tamiz molecular 4Å (1g por mmol) y 15 mL de disolvente seco (el indicado para cada caso). Posteriormente, se agita a la temperatura indicada para cada caso. Una vez finalizada la reacción, controlada por TLC, el crudo de reacción se filtra (placa filtrante) y el disolvente se elimina bajo presión reducida, obteniéndose la imina pura.

N-(4-Fenil)-4-nitrilobencilidenimina (**26b**)¹³³



Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 4-cianobenzaldehído y tolueno como disolvente. Después de agitar a reflujo durante 12 horas se obtiene como un sólido blanco.

Rendimiento: 99%.

P.f.: 94-95 °C.

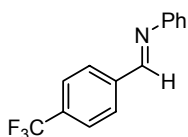
¹H-RMN (200 MHz): 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 3H).

132. (a) Casey, C. P.; Johnson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1883. (b) Mangeney, P.; Tejero, T. A.; Grosjean, J. N. *Synthesis* **1988**, 3, 255.

133. Neuvonen, K.; Fueleop, F.; Neuvonen, H.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Pihlaja, K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2151.

¹³C NMR (75 MHz): 162.4, 156.0, 135.4, 133.9, 133.8, 133.30, 132.2, 129.2, 128.9, 121.5.

N-Fenil-4-trifluorometilbencilidenimina (26c)¹³⁴



Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 4-trifluorometilbenzaldehído y tolueno como disolvente. Después de agitar a reflujo durante 12 horas se obtiene como un sólido amarillo.

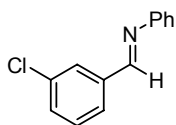
Rendimiento: 82%.

P.f.: 79-80 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.45 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H).

¹³C-NMR (75MHz): 158.5, 151.4, 139.3, 132.9, 129.3, 128.9, 126.6, 125.6 (q, *J*_{C-F} = 16.7 Hz), 122.0, 120.9.

N-Fenil-3-clorobencilidenimina (26d)



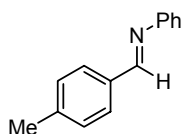
Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 3-clorobenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un aceite amarillo.

Rendimiento: 82%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.45 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz): 158.4, 151.3, 137.8, 134.7, 131.0, 129.8 (2C), 128.1, 127.0, 126.2, 120.7.

134. Hasegawa, A.; Naganawa, Y.; Fushimi, M.; Ishihara, K; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3175.

N-Fenil-4-metilbencilidenimina (26g)¹³⁵

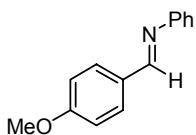
Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 4-metilbenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un sólido blanco.

Rendimiento: 82%.

P.f.: 47-49 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.44 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32-7.22 (m, 5H), 2.45 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz): 160.4, 152.2, 141.8, 133.6, 129.5, 129.1, 128.8, 125.7, 120.9, 21.6.

N-Fenil-4-metoxibencilidenimina (26h)¹³⁵

Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 4-metoxibenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un sólido naranja.

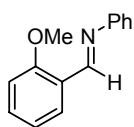
Rendimiento: 90%.

P.f.: 49-52 °C

¹H-RMN (300 MHz): 8.43 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz): 162.2, 159.7, 152.3, 130.9, 130.5, 129.2, 129.1, 125.5, 120.8, 114.1, 55.4

135. Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11148.

N-Fenil-2-metoxibencilidenimina (26i)¹³⁶

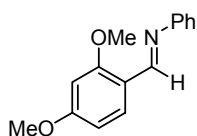
Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 2-metoxibenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un aceite naranja.

Rendimiento: 90%.

P.f.: 49-51 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.99 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.89 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz): 159.5, 156.5, 152.8, 132.6, 129.0, 127.5, 125.6, 124.7, 121.0, 120.8, 111.1, 55.5.

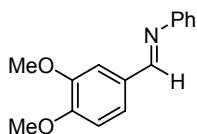
N-Fenil-2,4-dimetoxibencilidenimina (26l)

Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 2,4-dimetoxibenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un sólido naranja.

Rendimiento: 90%.

P.f.: 65-67 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.82 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.37-7.19 (m, 5H), 6.58 (ddd, $J = 8.7, 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H).

N-Fenil-3,4-dimetoxibencilidenimina (26m)¹³⁷

Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 3,4-dimetoxibenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después

136. Andrews, P. C.; Peatt, A. C.; Raston, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 243.

137. Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7641.

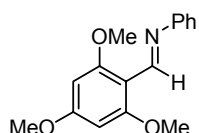
de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un sólido amarillo.

Rendimiento: 99%.

P.f.: 65-67 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.36 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.41-7.17 (m, 6H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

***N*-Fenil-2,4,6-trimetoxibencilidenimina (26o)**



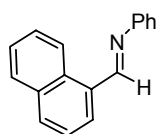
Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, 2,4,6-trimetoxibenzaldehído y tolueno como disolvente. Después de agitar a reflujo durante 12 horas se obtiene como un sólido amarillo.

Rendimiento: 85%.

P.f.: 34-36 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.76 (s, 1H), 7.45-7.15 (m, 5H), 6.15 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.86 (s, 3H).

***N*-(4-Fenil)-1-naftilidenimina (26p)¹³⁸**



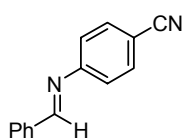
Se prepara siguiendo el método general empleando anilina, α -naftaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un sólido blanco.

Rendimiento: 93%.

P.f.: 49-51 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.57 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 3H).

138. Miecznikowski, J. R.; Crabtree, R. H. *Polyhedron* **2004**, 23, 2857.

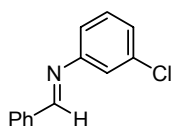
N-(4-Nitrofenil)-bencilidenimina (26'b)¹³⁹

Se prepara siguiendo el método general empleando 4-cianoanilina, benzaldehído y tolueno como disolvente. Después de agitar a reflujo durante 12 horas se obtiene como un sólido amarillo.

Rendimiento: 95%.

P.f.: 63 -65 °C.

¹H-RMN (200 MHz): 8.26 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

N-(3-Clorofenil)-bencilidenimina (26'd)¹⁴⁰

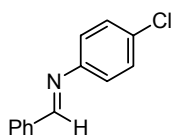
Se prepara siguiendo el método general empleando 3-cloroanilina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a reflujo durante 12 horas se obtiene como un sólido naranja.

Rendimiento: 90%.

P.f.: 29-31 °C.

¹H-RMN (200 MHz): 8.36 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz): 160.1, 150.0, 135.5, 133.9, 131.0, 128.8, 128.5, 128.4, 121.9.

N-(4-Clorofenil)-bencilidenimina (26'e)

Se prepara siguiendo el método general empleando 4-cloroanilina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un sólido verde.

Rendimiento: 91%.

139. Simion, A.; Simion, C.; Kanda, T.; Nagashima, S.; Mitoma, Y.; Yamada, T.; Mimura, K.; Tashiro, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 17, 2071.

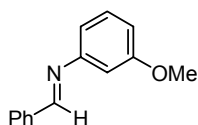
140. Narain, R. P.; Siddiqui, M. Z. *Polyhedron* **1985**, 4, 1151.

P.f.: 45-47 °C.

¹H-RMN (200 MHz): 8.36 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz): 160.1, 150.0, 135.5, 133.9, 131.0, 128.8, 128.5, 128.4, 121.9.

***N*-(3-Metoxifenil)-bencilidenimina (26'f)**



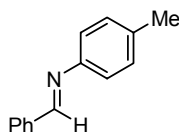
Se prepara siguiendo el método general empleando *m*-anisidina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un aceite incoloro.

Rendimiento: 91%.

¹H-RMN (200 MHz): 8.46 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 3H), 3.84 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz): 160.3, 153.3, 135.9, 134.2, 131.2, 129.8, 129.7, 128.5, 112.7, 111.6, 103.5, 54.9.

***N*-(4-Metilfenil)-bencilidenimina (26'g)¹⁴¹**



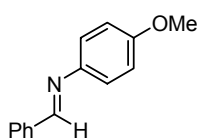
Se prepara siguiendo el método general empleando 4-metilanilina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a reflujo durante 12 horas se obtiene como un aceite amarillo.

Rendimiento: 98%.

¹H-RMN (200 MHz): 8.48 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 159.5, 149.4, 136.3, 135.7, 131.1, 129.7, 128.7, 120.7, 20.9.

141. Barton, D. H. R.; Taran, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4777.

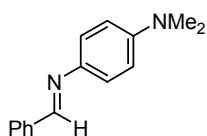
N-(4-Metoxifenil)-bencilidenimina (26'h)¹⁴²

Se prepara siguiendo el método general empleando *p*-anisidina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un aceite incoloro.

Rendimiento: 98%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.48 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 158.3, 144.8, 136.4, 131.0, 128.0, 128.7, 128.5, 122.1, 114.3, 55.4.

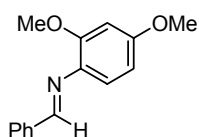
N-[4-(N',N'-Dimetilamino)fenil]bencilidenimina (26'k)

Se prepara siguiendo el método general empleando 4-*N,N*-dimetilaminoanilina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un sólido marrón.

Rendimiento: 90%.

P.f.: 55-57 °C.

¹H-RMN (200 MHz): 8.52 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H).

N-(2,4-Dimetoxifenil)-bencilidenimina (26'l)¹⁴³

Se prepara siguiendo el método general empleando 2,4-dimetoxianilina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un aceite naranja.

Rendimiento: 90%.

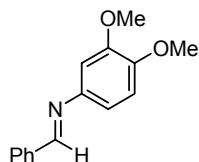
142. Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Janes, M. K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3777.

143. Shimizu, M.; Makino, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8865.

¹H-RMN (300 MHz): 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.42 (s, 3H), 7.02 (s, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.55-6.47 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 158.9, 158.8, 153.4, 136.3, 134.6, 130.6, 128.7, 128.3, 120.1, 103.9, 99.1, 55.4, 55.1.

***N*-(3,4-Dimetoxifenil)-bencilidenimina (26'm)**



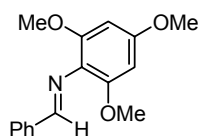
Se prepara siguiendo el método general empleando 3,4-dimetoxianilina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un aceite marrón.

Rendimiento: 89%.

¹H-RMN (200 MHz): 8.49 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 6.88-6.85 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz): 158.6, 149.3, 147.6, 145.3, 136.3, 131.1, 128.7, 128.6, 111.9, 111.3, 105.6, 56.0, 55.9.

***N*-2,4,6-Trimetoxifenilbencilidenimina (26''a)**



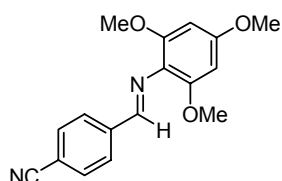
Se prepara siguiendo el método general empleando 2,4,6-trimetoxianilina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene como un sólido marrón.

Rendimiento: 94%.

P.f.: 33-35 °C.

¹H-RMN (200 MHz): 8.62 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 4H), 7.45-7.42 (m, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.80 (s, 3H).

***N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-4-nitrilobencilidenimina (26''b)**



Se prepara siguiendo el método general empleando 2,4,6-trimetoxianilina, benzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene un crudo de reacción del cual

, por precipitación en hexano:dietiléter, se obtiene la imina como un sólido amarillo.

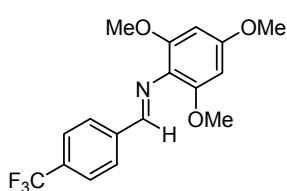
Rendimiento: 42%.

P.f.: 32-34 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.79 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.82 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 160.2, 158.9, 153.6, 141.3, 132.2, 128.5, 122.4, 118.7, 113.4, 91.5, 56.1(2C), 55.4.

***N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-4-trifluorometilbencilidenimina (26''c)**



Se prepara siguiendo el método general empleando 2,4,6-trimetoxianilina, 4-trifluorobenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene un crudo de reacción del cual, por precipitación en dietiléter, se obtiene la imina como un sólido marrón.

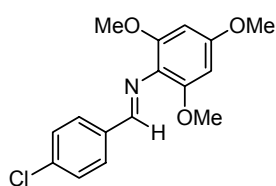
Rendimiento: 48%.

P.f.: 35-37 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.23(s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (s, 6H).).

¹³C-NMR (75 MHz): 161.7, 158.5, 153.3, 140.7, 132.3, 131.9, 128.5, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 183.4 Hz), 123.2, 91.6, 56.2(2C), 55.5.

***N*-(2,4,6-trimetoxifenil)-4-clorobencilidenimina (26''e)**



Se prepara siguiendo el método general empleando 2,4,6-trimetoxianilina, 4-clorobenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene un crudo de reacción el cual por purificación, por columna cromatográfica (neutralizada con 10% de Et₃N) en 6:1 hexano: acetato de etilo, proporciona la imina como un

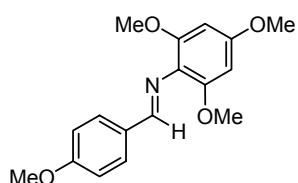
aceite naranja.

Rendimiento: 43%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.53 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 6H).

¹³C-NMR (75 MHz): 161.9, 158.2, 153.0, 138.9, 134.8, 130.5, 129.7, 127.9, 126.7, 123.3, 91.5, 56.1(2C), 55.4.

***N*-(2,4,6-trimetoxifenil)-4-metoxibencilidenimina (26''h)**



Se prepara siguiendo el método general empleando 2,4,6-trimetoxianilina, 4-metoxibenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene un crudo de reacción del cual, por precipitación en dietiléter, se obtiene la imina como un sólido amarillo.

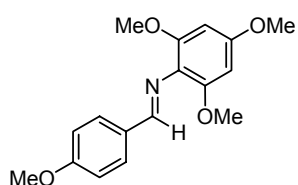
Rendimiento: 51%.

P.f.: 45-47°C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.49 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 163.6, 161.9, 157.4, 152.6, 130.1, 129.9, 124.7, 113.8, 91.7, 56.2, 55.4, 55.3.

***N*-(2,4,6-trimetoxifenil)-4-metoxibencilidenimina (26''h)**



Se prepara siguiendo el método general empleando 2,4,6-trimetoxianilina, 4-metoxibenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas se obtiene un crudo de reacción del cual, por precipitación en dietiléter, se obtiene la imina como un sólido amarillo.

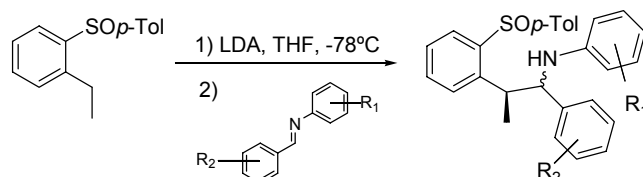
Rendimiento: 51%.

P.f.: 45-47 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.49 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

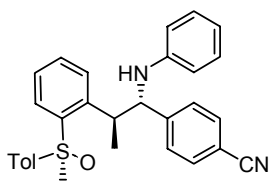
¹³C-NMR (75 MHz): 163.6, 161.9, 157.4, 152.6, 130.1, 129.9, 124.7, 113.8, 91.7, 56.2, 55.4, 55.3.

3.4.3. Adición de orto-sulfinilcarbaniones a N-ariliminas



Sobre una disolución de LDA, formada a partir de *n*-BuLi (0.6 mmol, 2.3 M en hexano) y ^tPr₂NH (0.9 mmol) en 2 mL de THF a 0 °C y enfriada después de 15 min. a -78 °C, se añade una disolución del sulfóxido (0.50 mmol) en THF (2 mL). Transcurridos 15 min. se añade la correspondiente N-arilimina (0.55 mmol) en 1 mL de THF a -78 °C. Cuando la reacción se completa, controlada por TLC, la mezcla se hidroliza (1 mL de H₂O), se extrae (3x10 mL Et₂O), se lava (2x10 mL NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO₄). El disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

(1S, 2S)-N-Fenil-1-(4-nitrofenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]propilamina (27b)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el orto-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26b**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 90%

P.f.: 84.0-86.0 °C (Et₂O).

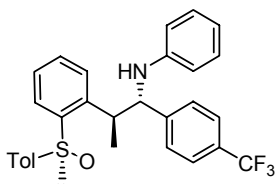
[α]_D²⁰: +138.8 (c 1.1, CHCl₃).

IR (NaCl): 3297, 2298, 1557, 1518, 1496 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.92 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.68 (dc, $J = 10.2, 7.0$, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 148.9, 146.4, 145.3, 141.5, 141.4, 140.9, 132.9, 132.2, 129.8, 129.0, 128.7, 128.2, 128.0, 126.9, 124.7, 118.7, 116.5, 112.5, 110.8, 63.5, 39.2, 21.1, 18.4.

(1*S*,2*S*)-*N*-Fenil-1-(4-trifluorometilfenil)-2-[[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (27c)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26c**. El producto se aísla como aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

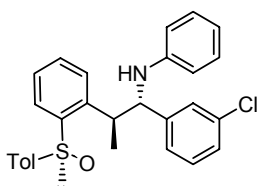
Rendimiento: 69%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +153.8 (c 1.0, CHCl_3).

^1H -NMR (300 MHz): 7.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.65-7.35 (m, 10H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 10.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.69 (dq, $J = 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.60 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75MHz): 147.3, 146.7, 145.5, 141.7, 141.6, 132.9, 129.9 (2C), 128.7 (2C), 128.0, 127.8, 126.9, 125.4, 125.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 25.1$ Hz), 125.0, 120.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 269.8$ Hz), 116.4, 112.5, 63.5, 39.6, 21.2, 18.7.

(1*S*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-(3-clorofenil)-2-[[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (27d)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26d**. El

producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:4.

Rendimiento: 72%.

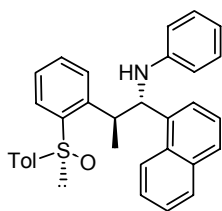
P.f.: 149-151 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +136.0 (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN (200 MHz): 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56-7.18 (m, 12H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 10.2, 6.7 Hz, 1H), 3.54 (dc, J = 10.2, 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 146.7, 145.2, 141.7, 141.3, 134.3, 132.7, 130.0, 129.6, 128.7, 128.1, 127.8, 127.5, 127.4, 126.9, 125.7, 125.3, 116.4, 112.6, 63.3, 39.9, 21.3, 19.1.

(1*S*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-naftil-2-[[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilaminamina (27p)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **27p**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 70%.

P.f.: 98.5-100.5 °C.

IR (NaCl): 3330, 1598, 1499, 1031 cm⁻¹.

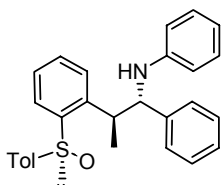
$[\alpha]_D^{20}$: +190.0 (c 0.7, HCCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 8.03 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 3H), 7.60-7.20 (m, 11H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 3.81 (dc, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.72 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 147.0, 145.6, 141.7, 141.6, 141.1, 140.2, 133.1, 132.8, 132.6, 129.8, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 126.8, 126.7, 125.8, 125.5, 125.2, 125.0, 116.1, 112.7, 63.8, 39.9, 21.1, 19.1.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NOS}$: C, 80.80; H, 6.15; N, 2.94; S, 6.74. Encontrado: C, 79.82; H, 6.15; N, 2.94; S, 6.74.

(1S, 2S)-N-Fenil-1-fenil-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27a)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **27a**. El producto se aísla como sólido marrón tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 66%.

$[\alpha]_D^{20}$: +146.9 (c 1.0, CHCl_3).

P.f.: 165-167 °C.

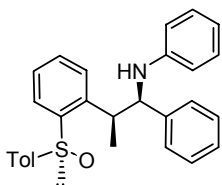
IR (NaCl): 3310, 3024, 1608, 1521, 1504 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 5H), 7.45-7.19 (m, 7H), 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 10.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.57 (dc, $J = 10.1, 6.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 147.0, 145.4, 142.6, 141.9, 141.8, 141.3, 132.5 (2C), 130.0, 128.6 (2C), 128.3, 127.8, 127.5 (2C), 127.1, 126.9, 125.5, 63.4, 40.2, 21.3, 19.3.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NOS}$: C, 79.02; H, 6.39; N, 3.29; S, 7.53. Encontrado: C, 78.56; H, 6.39; N, 3.29; S, 7.53.

(1R, 2S)-N-Fenil-1-fenil-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28a)



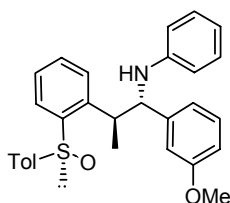
Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **27a**. El producto se aísla como

sólido marrón tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 6%.

¹H RMN (200 MHz): 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 3H), 7.45-7.19 (m, 7H), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.83 (sa, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.01 (dc, *J* = 6.8, 6.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

(1*S*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-(3-metoxifenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27f)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26f**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:4.

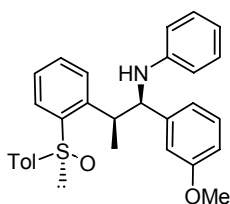
Rendimiento: 52%.

[α]_D²⁰: +119.3 (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 Mhz): 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64-6.90 (m, 12H), 6.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.87 (sa, 1H), 4.20 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (dc, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 159.8, 147.1, 145.5, 144.6, 142.0, 141.9, 141.4, 132.7, 130.1, 129.3, 128.7, 127.9, 127.0, 126.0, 125.6, 120.2, 116.3, 113.1, 112.8, 112.5, 63.8, 55.2, 40.3, 21.4, 19.4.

(1*S*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-(3-metoxifenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28f)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26f**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:4.

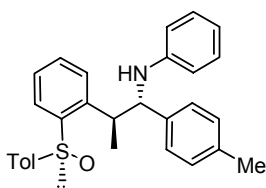
Rendimiento: 12%.

$[\alpha]_D^{20}$: -9.3 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (200 Mhz): 7.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.64-6.80 (m, 12H), 6.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.90 (sa, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.01 (dc, *J* = 6.8, 5.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 159.5, 147.5, 143.9, 143.2, 140.9, 131.5, 129.8, 129.1, 128.9, 128.2, 127.6, 125.5, 119.9, 117.3, 113.6, 113.1, 112.5, 62.9, 55.1, 40.3, 21.3, 17.9.

(1*S*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-(4-metilfenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27g)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26g**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 62%.

P.f.: 194.0-196.0 °C.

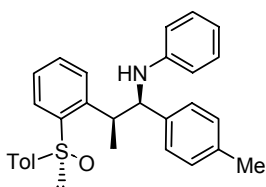
$[\alpha]_D^{20}$: +128.3 (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53-7.20 (m, 11H), 6.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 3.50 (dc, *J* = 10.1, 6.9 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 0.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 147.0, 145.5, 141.9, 141.8, 141.3, 139.5, 136.6, 132.5 (2C), 129.9, 129.0, 128.6, 127.7, 127.6, 126.9, 125.5, 116.1, 112.7, 63.3, 40.3, 21.3, 21.0, 21.0, 19.3.

Análisis elemental: calculado para C₂₉H₂₉NOS: C, 79.23; H, 6.65; N, 3.19; S, 7.29. Encontrado: C, 78.99; H, 6.55; N, 3.27; S, 7.11.

(1*R*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-(4-metilfenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28g)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-

sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina **26g**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 18%.

P.f.: 104-106 °C.

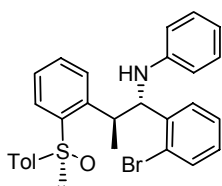
$[\alpha]_D^{20}$: -22.3 (c 1.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.56 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53-7.10 (m, 13H), 6.59 (tt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 6.7, 1.0 Hz, 2H), 4.74 (sa, 1H), 4.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.00 (dc, *J* = 6.9, 6.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 147.5, 143.9, 143.0, 141.1, 140.9, 138.3, 136.5, 131.5, 129.7, 128.9, 128.0, 127.6, 127.3 (2C), 125.6, 117.2 (2C), 113.5, 62.5, 40.5, 21.3, 21.0, 18.0.

Análisis elemental: calculado para C₂₉H₂₉NOS: C, 79.23; H, 6.65; N, 3.19; S, 7.29. Encontrado: C, 79.16; H, 6.56; N, 3.18; S, 7.00.

(1S, 2S)-N-Fenil-1-(2-bromofenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27j**)**



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina **26j**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 42%.

P.f.: 190-191 °C (Et₂O).

$[\alpha]_D^{20}$: +128.3 (c 1.2, CHCl₃).

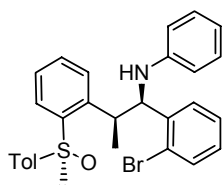
IR (NaCl): 3337, 1934, 1601, 1522 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.99 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 6.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 5.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 3.76 (dc, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 146.8, 146.2, 142.1, 141.7, 141.3, 140.8, 133.0, 132.1, 129.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 126.8, 125.4, 124.9, 116.1, 112.6, 61.0, 40.8, 21.2, 17.5.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BrNOS}$: C, 66.66; H, 5.19; N, 2.78; S, 6.36. Encontrado: C, 66.31; H, 5.24; N, 2.89; S, 6.25.

(1S, 2S)-N-Fenil-1-(2-bromofenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28j)



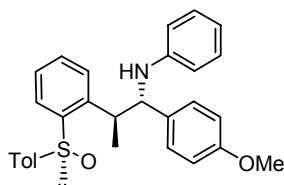
Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **26j**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 13%.

^1H -RMN (300 MHz): 7.60-7.05 (m, 14H), 6.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.80 (sa, 1H), 4.14 (dc, $J = 7.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 146.7, 143.8, 143.2, 141.0, 140.9, 140.5, 133.1 (2C), 131.7, 129.7, 129.1, 128.9 (2C), 128.6, 127.9, 127.8, 127.4, 125.6, 117.7, 113.6, 60.7, 39.7, 21.3, 18.8.

(1S, 2S)-N-Fenil-1-(4-metoxifenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27h)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **26h**. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 25%.

$[\alpha]_D^{20}$: +138.1 (c 1.2, CHCl_3).

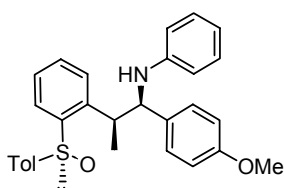
IR (NaCl): 3324, 2930, 1605, 1504 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz): 7.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65-7.20 (m, 10H), 6.93 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 10.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (dc, $J = 10.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.67 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 158.6, 147.0, 145.5, 141.9, 141.8, 141.3, 134.6, 132.5 (2C), 130.0, 128.6, 128.4, 127.7, 126.9, 125.5, 116.1, 113.7, 112.8, 62.9, 55.1, 40.4, 21.3, 19.3.

Análisis elemental: calculado para C₂₉H₂₉NO₂S: C, 76.45; H, 6.42; N, 3.07; S, 7.04. Encontrado: C, 76.55; H, 6.41; N, 3.30; S, 7.20.

(1R, 2S)-N-Fenil-1-(4-metoxifenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28h)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **26h**. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 36%.

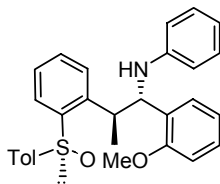
[α]_D²⁰: -10.8 (c 0.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 3321, 1602, 1510, 1247, 1027 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.59 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 7.07-6.99 (m, 4H), 6.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 2H), 4.86 (sa, 1H), 4.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.98 (dc, $J = 7.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 158.5, 147.5, 143.9, 143.0, 141.1, 140.9, 133.2, 131.5, 129.7, 129.2, 128.9, 128.5, 128.1, 127.6, 125.5, 117.2, 113.6, 133.5, 62.3, 55.1, 40.5, 21.3, 18.2.

(1S, 2S)-N-Fenil-1-(2-metoxifenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27i)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **26i**. El producto se aísla como

sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 13%.

$[\alpha]_D^{20}$: +115.6 (c 0.6, CHCl_3).

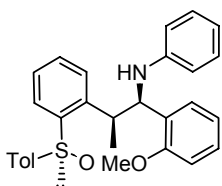
P.f.: 167-168 °C.

IR (NaCl): 3221, 1601, 1491, 1239, 1026 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.92 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.65-7.20 (m, 9H), 7.00-6.85 (m, 4H), 6.47 (td, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H), 4.89 (sa, 1H), 4.72 (sa, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (sa, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 157.7, 147.2, 146.1, 142.1, 141.9, 141.2, 132.4, 130.7, 129.9, 129.5, 129.2, 128.6, 128.6, 127.7, 127.5, 126.8, 125.7, 121.1, 116.0, 112.6, 110.1, 55.4, 40.2, 40.2, 21.3, 18.5.

(1R, 2S)-N-Fenil-1-(2-metoxifenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (28i)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **26i**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 48%.

$[\alpha]_D^{20}$: -32.7 (c 0.7, CHCl_3).

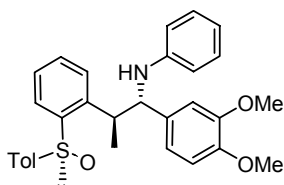
P.f.: 200-202 °C (Et_2O).

IR (NaCl): 3221, 1601, 1491, 1239, 1026 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.26-7.03 (m, 9H), 6.75-6.56 (m, 5H), 5.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.70 (sa, 1H), 4.30 (dc, $J = 7.5, 7.1$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 156.7, 147.4, 144.9, 143.7, 141.2, 140.5, 131.3, 129.5 (2C), 128.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.6, 127.3, 125.5, 120.4, 117.1, 113.3, 110.4, 57.6, 55.0, 39.5, 21.2, 19.1.

(1*S*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27m)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26m**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 25%.

[α]_D²⁰: +128.3 (c 0.4, CHCl₃).

P.f.: 93.5-95.5 °C.

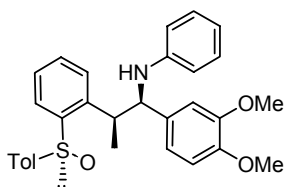
IR (NaCl): 3319, 1602, 1512, 1258, 1027 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (dc, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 149.1, 148.0, 147.1, 145.7, 141.1, 141.6, 141.1, 135.3, 132.7, 129.9, 128.6, 128.2, 127.9, 126.8, 125.2, 120.1, 116.1, 112.8, 110.6, 109.7, 63.4, 55.7, 40.2, 21.2, 19.0.

Análisis elemental: calculado para C₃₀H₃₁NO₃S: C, 74.20; H, 6.43; N, 2.88; S, 6.60. Encontrado: C, 74.69; H, 6.43; N, 2.87; S, 6.31.

(1*R*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28m)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26m**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación

en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 51%.

$[\alpha]_D^{20}$: -44.7 (c 0.9, CHCl_3).

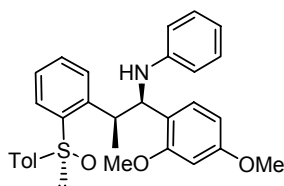
P.f.: 92-94 °C (Et_2O).

^1H -RMN (300 MHz): 7.57 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.41-7.04 (m, 8H), 6.75-6.60 (m, 6H), 6.51 (dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 5.09 (sa, 1H), 4.49 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.07 (dc, $J = 7.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 151.3, 144.7, 136.9, 135.9, 134.6, 134.0, 133.7, 124.3, 122.9, 122.6, 121.9, 121.4, 120.9, 120.4, 118.9, 118.4, 109.2, 107.6, 107.5, 106.3, 60.0, 48.5, 47.9, 33.5, 14.2, 11.1.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$: C. 74.20; H. 6.43; N. 2.88; S. 6.60. Encontrado: C. 74.67; H. 6.41; N. 2.71; S. 6.63.

(1R, 2S)-N-Fenil-1-(2,4-dimetoxifenil)-2-[[[(S)-p-tolilsulfinil]fenil]]propilamina (28I)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina **26I**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 61%.

$[\alpha]_D^{20}$: -34.8 (c 0.6, EtOH).

P.f.: 88-90 °C (Et_2O).

IR (NaCl): 3324, 1609, 1505, 1208, 1038 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.30-7.05 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.70-6.55 (m, 3H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 4.99 (sa, 1H), 4.70 (sa, 1H), 4.29 (dc, $J = 7.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

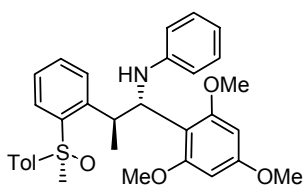
^{13}C -RMN (75 MHz): 159.6, 157.7, 147.5, 145.1, 143.6, 141.4, 140.5, 131.2, 129.5, 129.1, 128.9, 127.9, 127.6, 127.3 (2C), 125.5, 121.9, 117.0, 113.3, 104.0, 98.3, 55.2, 55.0, 39.7, 21.2, 19.2.

EM (FAB): m/z 486 ($M+1$, 16), 393 (45), 242 (100).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}_1$: 486.2095; encontrado 486.2098.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$: C, 74.20; H, 6.43; N, 2.88; S, 6.60. Encontrado: C, 73.39; H, 6.36; N, 2.89; S, 6.36.

(1S, 2S)-N-Fenil-1-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (27o)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-2 y la imina **26o**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 18%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -54.0 (c 0.5, CHCl_3).

P.f.: 181-183 °C.

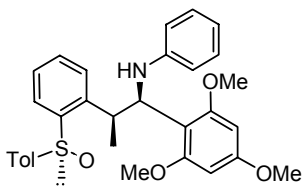
IR (NaCl): 3346, 1603, 1030 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.77 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65-7.45 (m, 4H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.50 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.3 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.15-6.12 (m, 2H), 5.26 (dd, J = 10.9, 10.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.16 (dc, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 160.1, 159.3, 159.1, 148.1, 147.0, 142.6, 142.4, 141.0, 131.9, 129.7, 128.6, 127.0, 126.6, 126.5, 126.3, 116.4, 113.1, 109.0, 91.5, 90.3, 56.0, 55.5, 55.2, 53.9, 37.8, 21.3, 19.8.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$: C, 72.20; H, 6.45; N, 2.72; S, 6.22. Encontrado: C, 70.74; H, 6.37; N, 2.72; S, 6.14.

(1*R*,2*S*)-*N*-Fenil-1-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (28o)

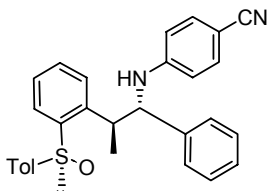


Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26o**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 36%.

¹H-RMN (200 MHz): 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.20 (m, 6H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.25-6.22 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.60 (dc, *J* = 7.0, 6.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

(1*S*, 2*S*)-*N*-(4-Nitrilofenil)-1-fenil-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (27'b)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26'b**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 85%.

P.f.: 188-190°C..

IR (NaCl): 3300, 2229, 1608, 1540 cm⁻¹.

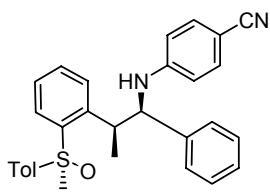
[α]_D²⁰: +152.8 (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.60-7.20 (m, 10H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.62 (dc, *J* = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz): 150.4, 146.4, 141.6, 141.2, 141.0, 140.7, 133.3, 133.0, 130.0, 129.9, 128.5, 128.4, 127.5, 127.2, 126.9, 124.4, 120.7, 112.2, 97.1, 64.0, 39.3, 21.1, 18.2.

Análisis elemental: calculado para $C_{29}H_{26}N_2OS$: C, 77.30; H, 5.82; N, 6.22; S, 7.12. Encontrado: C, 76.96; H, 5.83; N, 6.22; S, 7.12.

(1*S*, 2*S*)-*N*-(4-Nitrofenil)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28'b)

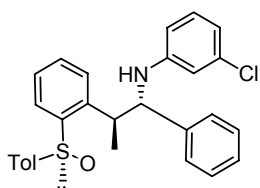


Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26'b**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 2%.

^1H -RMN (200 MHz): 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.60-7.00 (m, 12H), 6.72-6.40 (m, 3H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.00 (dc, $J = 6.9, 6.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).

(1*S*, 2*S*)-*N*-Fenil-1-(3-clorofenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27'd)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26'd**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

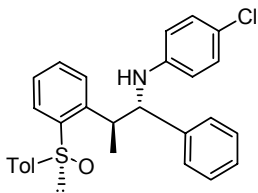
Rendimiento: 80%.

P.f.: 160-162 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +118.2 (c 1.0, CHCl_3).

^1H -RMN (200 MHz): 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58-7.20 (m, 12H), 6.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.20-6.10 (m, 3H), 5.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.71 (sa, 1H), 3.57 (dc, $J = 10.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 148.2, 145.7, 142.1, 141.6, 141.2, 134.3, 132.8, 130.2, 129.9, 129.6, 127.9, 127.3, 126.9, 125.3, 118.4, 115.9, 112.5, 110.8, 63.8, 39.9, 21.3, 19.0.

(1S, 2S)-N-(4-Clorofenil)-1-fenil-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27'e)

Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina **26'e**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 49%.

P.f.: 166-168 °C.

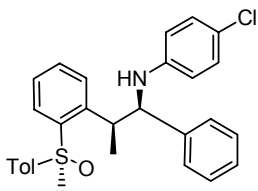
IR (NaCl): 3311, 1599, 1492, 1320, 106, 1012 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: +153.5 (c 10, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53-7.20 (m, 8H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 10.3, 7.2 Hz, 1H), 3.61 (dc, *J* = 10.3, 6.9 Hz), 2.34 (s, 3H), 0.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz): 145.8, 145.7, 142.2, 141.7, 140.9, 132.8 (2C), 129.8, 128.6, 128.6, 128.3, 127.9, 127.4, 127.2, 126.8, 125.0, 120.4, 113.7, 64.0, 39.8, 21.2, 18.8.

Análisis elemental: calculado para C₂₈H₂₆ClNOS: C, 73.10; H, 5.70; N, 3.04; S, 6.97. Encontrado: C, 72.67; H, 5.64; N, 3.08; S, 6.70.

(1S, 2S)-N-(4-Clorofenil)-1-fenil-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28'e)

Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina **26'e**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 9%.

P.f.: 93-95 °C.

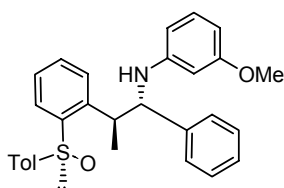
IR (NaCl): 3317, 1599, 1493, 1026 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: + 26.5 (c 0.8, CHCl_3);

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 12H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.99 (dd, $J = 7.2$, 5.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz): 147.3, 143.4, 142.8, 140.5, 131.5, 129.9, 129.8 (2C), 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 127.5, 127.2, 125.3, 114.6, 63.2, 39.9, 21.3, 18.1.

(1S, 2S)-N-Fenil-1-(3-metoxifenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}}propilamina (27'f)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **26'f**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:4.

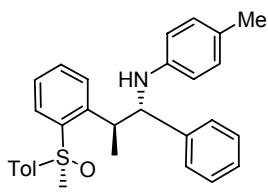
Rendimiento: 52%.

$[\alpha]_D^{20}$: +119.3 (c 0.6, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64-6.90 (m, 12H), 6.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.87 (sa, 1H), 4.20 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (dc, $J = 13.9$, 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz): 159.8, 147.1, 145.5, 144.6, 142.0, 141.9, 141.4, 132.7, 130.1, 129.3, 128.7, 127.9, 127.0, 126.0, 125.6, 120.2, 116.3, 113.1, 112.8, 112.5, 63.8, 55.2, 40.3, 21.4, 19.4.

(1S, 2S)-N-(4-Metilfenil)-1-fenil-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}}propilamina (27'g)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **26'g**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:4.

Rendimiento: 54%.

P.f.: 92-94 °C.

IR (NaCl): 3322, 1618, 1453, 1264 cm^{-1} .

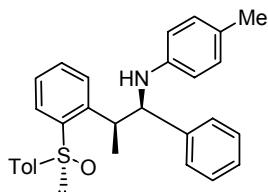
$[\alpha]_D^{20}$: +129.5 (*c* 0.8, CHCl_3).

^1H -RMN (300 MHz): 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48-7.26 (m, 10H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.61 (sa, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.61 (dc, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 145.2, 144.7, 142.7, 141.9, 141.8, 141.3, 132.4, 130.0 (2C), 129.1, 128.3, 127.5, 127.4, 127.4, 127.1, 126.9, 125.6, 112.7, 63.7, 40.3, 21.2, 20.1, 19.3.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NOS}$: C, 79.23; H, 6.65; N, 3.19; S, 7.29. Encontrado: C, 78.99; H, 6.55; N, 3.27; S, 7.11.

(1R, 2S)-N-(4-Metilfenil)-1-fenil-2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28'g)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbani3n derivado de (S)-2 y la imina 26'g. El producto se aísla como sólido blanco tras purificaci3n en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:4.

Rendimiento: 27%.

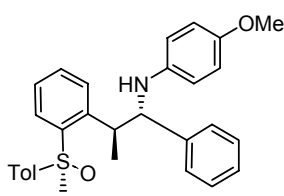
P.f.: 87-89 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -17.5 (*c* 0.6, CHCl_3).

^1H -RMN (300 MHz): 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53-7.10 (m, 13H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (sa, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.06 (dc, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz): 145.1, 143.9, 143.0, 141.6, 141.1, 140.9, 131.5, 129.9, 129.5, 129.4, 128.9, 128.1, 127.6, 127.4, 126.9, 126.4, 125.6, 113.6, 62.9, 40.5, 21.3, 20.3, 17.9.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NOS}$: C, 79.23; H, 6.65; N, 3.19; S, 7.29. Encontrado: C, 79.16; H, 6.56; N, 3.18; S, 7.00.

(1*R*, 2*S*)-*N*-(4-Metoxifenil)-1-fenil-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (27'h)

Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2**, y la imina **26'h**. El producto se aísla como sólido marrón tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 28%.

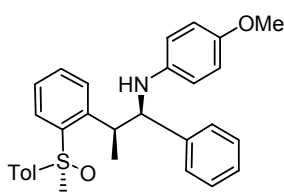
P.f.: 161-162 °C.

IR (NaCl): 3321, 1511, 1237 1028 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: +144.7 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.10 (m, 13H), 6.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (sa, 1H), 4.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59 (dc, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 151.1, 145.2, 142.8, 141.0, 141.4, 132.4, 129.9, 128.3, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 126.9, 125.6, 114.4, 113.9, 64.2, 55.6, 40.4, 21.3, 19.4

(1*S*, 2*S*)-*N*-(4-Metoxifenil)-1-fenil-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (28'h)

Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2**, y la imina **26'h**. El producto se aísla como sólido marrón tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 50%.

P.f.: 161-163 °C.

IR (NaCl): 3320, 1511, 1238 1028 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: -8.5 (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.63 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.43-7.11 (m, 13H), 6.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.63 (sa, 1H), 4.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.07 (dc, $J = 7.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

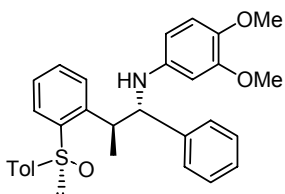
¹³C-RMN (75 MHz): 151.8, 143.9, 142.9, 141.6, 141.5, 140.8, 131.4, 129.7, 128.9, 128.4, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 125.5, 114.8, 114.6, 114.5, 63.5, 55.6, 40.4, 21.2, 17.9.

EM (FAB): m/z 456 (M+1, 30), 333 (19), 212 (100).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{29}H_{30}NO_2S_1$: 456.2011; encontrado: 456.1997.

Análisis elemental: calculado para $C_{29}H_{29}NO_2S_1$: C, 76.45; H, 6.42; N, 3.07; S, 7.02. Encontrado: C, 76.00; H, 6.31; N, 3.18; S, 6.73.

(1S, 2S)-N-(3,4-Dimetoxifenil)-1-fenil-2propilamina (27'm)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfonilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina **26'm**. El producto se aísla como sólido naranja tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 21%.

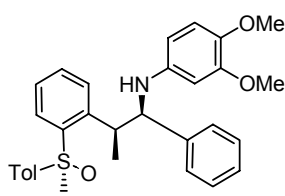
P.f.: 90-92°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +128.4 (c 0.4, $CHCl_3$).

¹H-RMN (300 MHz): 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52-7.22 (m, 12H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 5.70 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.66 (sa, 1H), 4.13 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (dc, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 149.5, 145.5, 142.9, 142.1, 141.9, 141.1, 140.5, 132.5, 129.9, 128.3, 127.8 (2C), 127.7, 127.4, 127.1 (2C), 126.9, 125.4, 113.0, 103.5, 98.8, 64.5, 56.5, 55.4, 40.2, 21.2, 19.1.

Análisis elemental: calculado para $C_{30}H_{31}NO_3S$: C, 74.20; H, 6.43; N, 2.88; S, 6.60. Encontrado: C: 74.00; H, 6.31; N, 3.18; S, 6.73.

(1*R*, 2*S*)-*N*-(3,4-Dimetoxifenil)-1-fenil-2propilamina (28'm)

Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26'm**. El producto se aísla como sólido naranja tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 66%.

P.f.: 84-86 °C.

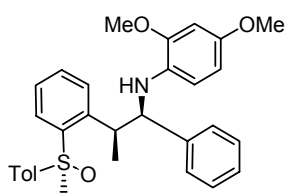
IR (NaCl): 3323, 1615, 1596, 1234, 1026 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: -8.6 (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.57 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.11 (m, 11H), 6.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 5.89 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (sa, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.00 (dc, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 149.6, 143.8, 142.9, 142.3, 141.4, 141.2, 141.0, 140.8, 131.5, 130.0, 129.7, 129.2, 128.1, 127.5, 126.9, 126.0, 125.4, 125.3, 111.9, 104.4, 99.5, 63.7, 56.5, 55.4, 40.2, 21.2, 18.0.

Análisis elemental: calculado para C₃₀H₃₁NO₃S: C, 74.20; H, 6.43; N, 2.88; S, 6.60. Encontrado: C, 74.12; H, 6.32; N, 2.87; S, 6.59.

(1*R*, 2*S*)-*N*-(2,4-Dimetoxifenil)-1-fenil-2-[[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil]propilamina (28'1)

Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26'1**. El producto se aísla como sólido naranja tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 68%.

P.f.: 81-83 °C.

IR (NaCl): 3346, 1596, 1518, 1031 cm^{-1} .

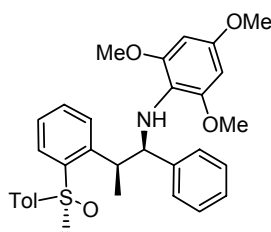
$[\alpha]_D^{20}$: +43.2 (*c* 0.6, CHCl_3).

^1H -RMN (300 MHz): 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40-7.11 (m, 10H), 6.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.42 (sa, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.00 (dc, *J* = 6.9, 6.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 151.5, 147.7, 144.0, 143.1, 142.4, 141.8, 141.2, 131.7, 131.6, 129.8, 128.2, 127.7, 127.3 (2C), 127.1, 126.3, 125.7, 111.1, 103.5, 99.1, 64.1, 55.5, 55.4, 40.9, 21.3, 19.2.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$: C, 74.20; H, 6.43; N, 2.88; S, 6.60. Encontrado: C, 74.12; H, 6.48; N, 3.22; S, 6.28.

(1*R*, 2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28'*p*)



Se obtiene como un único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26'p**. El producto se aísla como sólido naranja tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 61%.

P.f.: 73-75 °C.

IR (NaCl): 3317, 1604, 1503, 1461, 1411, 1149, 1028 cm^{-1} .

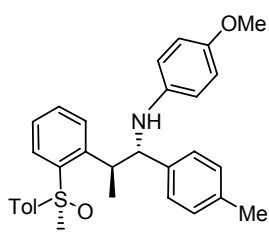
$[\alpha]_D^{20}$: -63.0 (*c* 0.5, EtOH).

^1H RMN (300 Mhz): 7.80 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 6H), 5.94 (s, 2H), 4.73 (sa, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz): 154.0, 151.4, 145.7, 143.2, 142.7, 142.1, 140.8, 131.4, 129.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.5, 126.4, 125.8, 119.8, 91.6, 63.4, 55.7, 55.2, 40.5, 21.2, 20.5.

Análisis elemental: calculado para $C_{31}H_{33}NO_4S$: C, 72.20; H, 6.45; N, 2.72; S, 6.22. Encontrado: C, 71.98; H, 6.32; N, 2.70; S, 6.18.

(1S, 2S)-N-(4-Metoxifenil)-1-(4-metilfenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (30a)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **29a**. El producto se aísla como sólido marrón tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 26%.

$[\alpha]_D^{20}$: +23.9 (c 0.4, MeOH).

P.f.: 132-134°C.

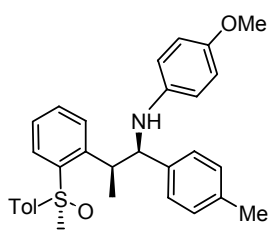
IR (NaCl): 3323, 1510, 1237, 1058 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz): 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.27 (sa, 1H), 4.15 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (dc, $J = 10.2$, 6.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 151.1, 145.3, 142.1, 141.4, 141.3, 139.7, 136.6, 132.3 (2C), 130.0, 129.0, 127.5, 127.4, 127.2, 125.9, 125.7, 124.4, 113.9, 64.1, 55.6, 40.6, 21.0, 19.5.

Análisis elemental: calculado para $C_{24}H_{22}NO_2S$: C, 76.72; H, 6.65; N, 2.98; S, 6.83. Encontrado: C, 75.41; H, 6.55; N, 2.81; S, 7.20.

(1R, 2S)-N-(4-Metoxifenil)-1-(4-metilfenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (31a)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **29a**. El producto se aísla como sólido marrón tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 51%.

$[\alpha]_D^{20}$: -3.5 (c 0.4, MeOH).

P.f.: 73-75°C.

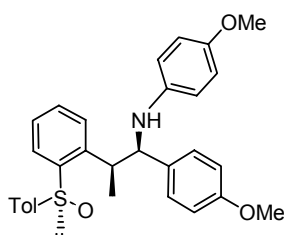
IR (NaCl): 3320, 1511, 1239, 1027 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.66 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.10-7.00 (m, 6H), 6.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.09 (dc, $J = 7.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 151.8, 144.1, 142.9, 141.7, 141.1, 140.8, 138.5, 136.1, 131.4, 129.6, 128.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 125.6, 114.7, 144.6, 63.3, 55.6, 40.4, 21.2, 18.0.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_2\text{S}$: C. 76.72; H. 6.65; N. 2.98; S. 6.83. Encontrado: C. 75.80; H. 6.52; N. 2.84; S. 7.18.

(1R, 2S)-N-(4-Metoxifenil)-1-(4-metilfenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}propilamina (31b)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina **29b**. El producto se aísla como sólido marrón tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:1.

Rendimiento: 61%.

$[\alpha]_D^{20}$: -13.4 (c 0.5, CHCl_3).

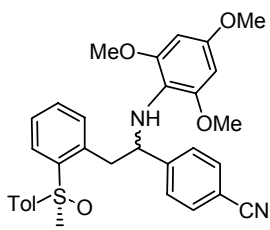
P.f.: 81-83 °C.

IR (NaCl): 3320, 1610, 1511, 1241, 1030 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.62 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.01 (dc, $J = 7.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 158.4, 151.7, 144.4, 142.9, 141.7, 141.1, 131.4, 130.0, 129.6, 129.0, 128.5, 127.9, 127.5, 125.5, 116.3, 114.6, 114.5, 113.4, 63.1, 55.6, 55.0, 40.5, 21.2, 18.1.

(1*S*/1*R*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(4-nitrilofenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]etilamina (32b/33b)



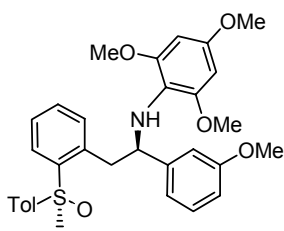
Se obtiene como una mezcla inseparable de diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**1** y la imina **26''b**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1: 4.

Rendimiento: 70%

Diastereoisómero minoritario (32b): ¹H-NMR (300 MHz): 7.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 5H), 6.17-7.10 (m, 6H), 5.93 (s, 2H), 4.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.22-3.35 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

Diastereoisómero mayoritario (32b): ¹H-NMR (300 MHz): 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 5H), 6.19-7.10 (m, 6H), 5.01 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

(1*R*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(3-metoxifenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]etilamina (33f)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**1** y la imina **26''f**. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:4.

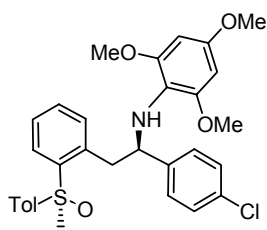
Rendimiento: 68%.

[α]_D²⁰: -42.3 (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 4H), 6.70 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 6H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 159.3, 154.6, 151.8, 144.9, 143.6, 141.9, 141.1, 137.8, 130.6, 130.5, 129.7, 128.9, 127.3, 125.8, 125.6, 124.8, 119.0, 112.3, 112.1, 91.3, 61.3, 55.7, 55.2, 54.9, 39.9, 21.2.

(1R)-N-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(4-clorofenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}etilamina (33e)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 y la imina **26''e**. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:3.

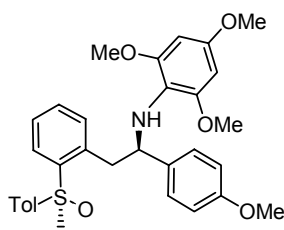
Rendimiento: 72%.

[α]_D²⁰: -32.4 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.78 (dd, *J* = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.02 (s, 2H), 4.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.31 (dd, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 154.8, 152.0, 143.8, 143.3, 142.0, 141.2, 137.9, 130.7, 129.9, 129.8, 128.1, 127.5, 126.9, 125.7, 125.3, 124.9, 118.9, 91.4, 61.6, 55.8, 55.4, 39.9, 21.3.

(1R)-N-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}etilamina (33h)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 y la imina **26''h**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:3.

Rendimiento: 76%.

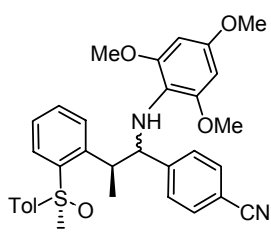
[α]_D²⁰: -72.5 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 135-137 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 7.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.14-6.97 (m, 4H), 6.66 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 6.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 7.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 158.2, 154.6, 152.3, 151.2, 143.5, 141.8, 141.0, 137.9, 135.2, 130.4, 129.7, 127.6, 127.3, 125.6, 124.7, 118.8, 113.2, 91.2, 60.7, 55.6, 55.2, 54.9, 39.7, 21.2.

(1*S*,2*S*/1*R*,2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(4-nitrilofenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}}propilamina (27''b/28''b)



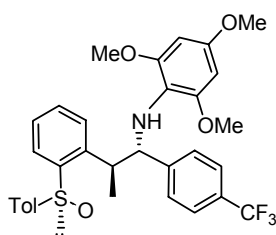
Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26''b**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:4.

Rendimiento: 72%.

Diastereoisómero minoritario (27''b): **¹H-NMR (300 MHz):** 7.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40-7.05 (m, 6H), 7.10-6.95 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 10.2$, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.48 (s, 3H), 3.41-3.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.72 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H).

Diastereoisómero mayoritario (28''b): **¹H-NMR (300 MHz):** 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 5H), 7.15-6.97 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.90 (d, $J = 9.21$, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.52 (s, $J = 6.8$ Hz, 3H).

(1*S*,2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(4-trifluorometilfenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}}propilamina (27''c)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26''c**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:3.

Rendimiento: 9%.

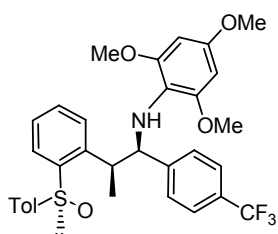
$[\alpha]_D^{20}$: +92.0 (c 1.0, CHCl_3).

P.f.: 161-163 °C.

^1H -RMN (300 MHz): 7.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 9.1$ Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 4.59 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.86 (bs, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.49 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 154.6, 151.4, 147.9, 145.3, 142.6, 141.9, 140.9, 131.7, 129.8, 128.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 128.7$ Hz), 127.7, 127.8, 125.8, 124.7, 124.6, 124.5, 122.4, 119.4, 91.5, 65.4, 55.7, 55.3, 40.1, 21.3, 20.2.

(1*R*,2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(4-trifluorometilfenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}}propilamina (28''c)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26''c**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:3.

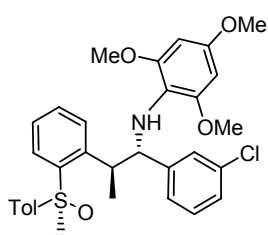
Rendimiento: 51%.

$[\alpha]_D^{20}$: -101.0 (c 0.9, CHCl_3).

P.f.: 142-144 °C.

^1H -RMN (300 MHz): 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.31-7.08 (m, 6H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.62 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 154.3, 151.2, 147.5, 145.0, 142.4, 141.1, 140.3, 129.7, 128.2, 127.9, 127.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 126.3$ Hz), 127.5, 126.9, 125.8, 125.4, 124.3, 124.2, 118.9, 91.5, 64.7, 55.7, 55.3, 41.6, 21.2, 19.9.

(1*S*,2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(3-clorofenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (27''d)

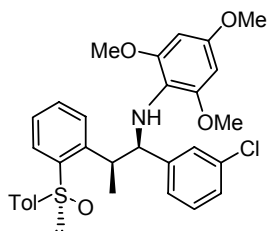
Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26''d**. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:3.

Rendimiento: 6%.

$[\alpha]_D^{20}$: +115.1 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.36 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 7.14-7.10 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.71 (bs, 1H), 4.62 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 154.3, 151.5, 145.8, 145.2, 142.2, 142.4, 141.9, 141.2, 133.6, 131.6, 129.9, 128.8, 127.6, 127.3, 126.8, 126.6, 125.9, 125.9.1, 119.3, 91.5, 65.2, 55.8, 55.3, 40.5, 21.4, 20.5.

(1*R*,2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(3-clorofenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (28''d)

Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26''d**. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:3.

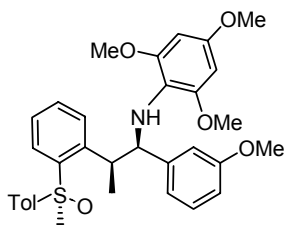
Rendimiento: 47%.

$[\alpha]_D^{20}$: -120.0 (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.94-7.88 (m, 3H), 7.64-7.48 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.14 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 154.4, 151.2, 145.7, 145.2, 142.8, 141.0, 140.7, 133.8, 131.4, 130.2, 130.0, 129.8, 129.5, 127.6, 126.9, 126.7, 126.4, 125.7, 119.1, 91.6, 55.9, 55.4, 41.6, 26.9, 21.5, 19.6.

(1*R*,2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(3-metoxifenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (28''f)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26''f**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1: 5.

Rendimiento: 71%.

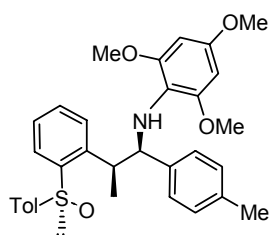
[α]_D²⁰: -92.3 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 92-94 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (m, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.27-7.09 (m, 4H), 6.75-6.67 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.76-3.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 159.1, 154.0, 151.4, 145.7, 144.9, 142.7, 142.0, 140.9, 131.4, 129.7, 128.5, 127.5, 126.9, 126.5, 125.8, 120.1, 119.7, 112.7, 112.1, 91.5, 65.2, 55.8, 55.2, 54.9, 40.5, 21.3, 20.6.

(1*R*,2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(4-metilfenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (28''g)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26''g**. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1: 5.

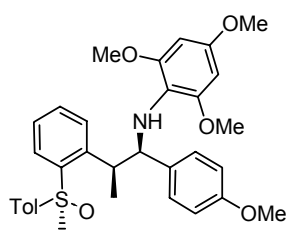
Rendimiento: 72%.

[α]_D²⁰: -35.2 (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.79-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 151.4, 145.8, 142.7, 142.0, 140.9, 135.9, 131.5, 129.9, 129.7, 128.4, 127.5, 127.4, 127.2, 127.1, 126.9, 126.3, 125.9, 91.5, 64.9, 55.8, 55.2, 40.7, 21.4, 21.0, 20.6.

(1*R*,2*S*)-*N*-(2,4,6-Trimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-2-[[*(S)*-*p*-tolilsulfinil]fenil]}propilamina (28''h)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26''h**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1: 3.

Rendimiento: 72%.

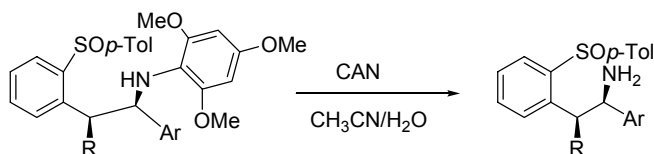
$[\alpha]_D^{20}$: -175.2 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 122-123 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 7.69 (dd, $J = 6.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H), 3.65-3.76 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.53 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

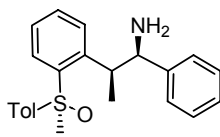
¹³C-RMN (75 MHz): 158.1, 151.4, 145.8, 142.6, 141.9, 140.8, 135.2, 131.4, 129.7 (2C), 128.2, 127.5, 126.8, 126.3, 125.8, 119.6, 112.9, 91.5, 64.6, 55.7 (2C), 54.9, 40.7, 21.3, 20.5.

3.4.4. Procedimiento general para la desprotección de *N*-2,4,6-trimetoxianilinas con CAN¹²⁷



Sobre una disolución de la amina (0.1 mmol) en una mezcla de CH₃CN/H₂O (1mL/1mL), se añade CAN (0.4 mmol) disuelto en 0.5 mL de H₂O. Transcurridas 2 horas, controlada por TLC, la reacción ha terminado. La mezcla de reacción se lava con CH₂Cl₂. Posteriormente, a la fase acuosa se le añaden 5 mL de una disolución saturada de NaOH 1 M y se extrae con AcOEt (2x10 mL). La eliminación del disolvente a presión reducida genera un residuo que se purifica mediante una columna cromatografía SCX (para ver como activar y utilizar este tipo de columnas, ver *técnicas generales* en el epígrafe **2.5.1**, capítulo 2) proporcionando la amina libre pura.

(1*R*,2*S*)-1-Fenil-2-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]propil-1-amina (*sin*-34a)



Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general para la desprotección de *N*-2,4,6-trimetoxianilinas, utilizando como material de partida la amina **28''a**.

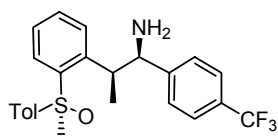
Rendimiento: 96%.

[α]_D²⁰: -16.2 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50-7.26 (m, 10H), 3.95 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.60 (bs, 2H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 144.9, 144.6, 143.7, 142.0, 142.3, 132.1, 129.9, 128.5, 128.5 (2C), 127.4, 127.4, 127.2, 127.1, 62.2, 42.1, 21.4, 19.9.

127. Chi, Y.; Zhou, Y. G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4120.

(1*R*,2*S*)-1-(4-Trifluorofenil)-2-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]propil-1-amina (sin-34c)

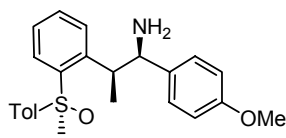
Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general para la desprotección de *N*-2,4,6-trimetoxianilinas, utilizando como material de partida la amina **28''c**.

Rendimiento: 82%.

$[\alpha]_D^{20}$: -122.3 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.58-7.06 (m, 12H), 4.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 144.2, 141.3, 132.4, 131.5, 129.8, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 126.0, 125.8, 125.2, 125.5 (q, *J*_{C-F} = 121.2 Hz), 124.9, 124.8, 60.1, 41.3, 21.3, 19.1 17.9.

(1*R*,2*S*)-1-(4-Metoxifenil)-1-[(*S*)-2-(*p*-toluensulfinil)fenil]propil-1-amina (sin-34h)

Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general para la desprotección de *N*-2,4,6-trimetoxianilinas, utilizando como material de partida la amina **28''h**.

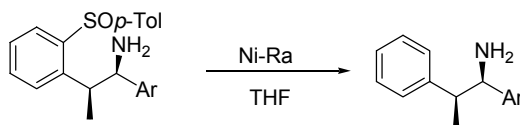
Rendimiento: 80%.

$[\alpha]_D^{20}$: -112.2 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 3.30-7.25 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

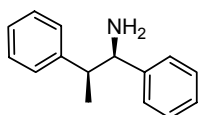
¹³C-RMN (75 MHz): 158.9, 144.9, 143.6, 141.9, 141.2, 132.1, 129.9, 129.7, 129.7, 128.9, 128.2, 127.4, 125.7, 113.9 61.4, 55.3 (2C), 21.4, 19.8.

3.4.5. Procedimiento general para la desulfinilación C-sp² mediada por Níquel-Raney



Sobre una disolución del sulfóxido (0.18 mmol) en 2 mL de THF a temperatura ambiente se añade una suspensión de 1.2 g de Níquel-Raney activado (para ver procedimiento de activación, ver *reactivos* en el epígrafe **2.5.2**, en el capítulo 2) en THF (3 mL). La disolución se agita durante 2 horas y, una vez finalizada la reacción (controlada por TLC), el crudo se purifica mediante una columna SCX (para ver como activar y utilizar este tipo de columnas, ver *técnicas generales* en el epígrafe **2.5.1**, capítulo 2) proporcionando la amina pura.

(1*R*,2*S*)-1-Fenil-2-fenilpropil-1-amina (*sin*-35a)



Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con níquel-raney, utilizando como material de partida la amina *sin*-34a.

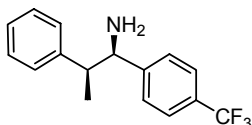
Rendimiento: 98%.

$[\alpha]_D^{20}$: -60.2 (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.38-7.21 (m, 10H), 3.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 144.9, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 127.3, 126.7, 126.6, 62.2, 48.2, 19.5.

(1*R*,2*S*)-1-(4-Trifluorofenil)-2-fenilpropil-1-amina (*sin*-35c)



Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con níquel-raney, utilizando como material de partida la amina *sin*-34c.

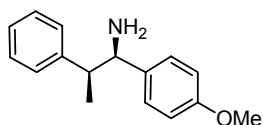
Rendimiento: 81%.

$[\alpha]_D^{20}$: -22.3 (c 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.43-7.16 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz): 142.9, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.5 (2C), 126.6, 124.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 125.3$ Hz), 61.3, 50.8, 15.9.

(1*R*,2*S*)-1-(4-Trifluorofenil)-2-fenilpropil-1-amina (*sin*-35h)



Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general para la desulfinilación con níquel-raney, utilizando como material de partida la amina *sin*-34h.

Rendimiento: 85%.

$[\alpha]_D^{20}$: -123.5 (c 0.82, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 7.32-7.29 (m, 7H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz): 158.8, 144.8, 136.5, 128.6, 128.4, 127.8, 126.6, 113.7, 62.1, 55.3, 48.3, 19.5.

CAPÍTULO 4

Síntesis de indolinas y triflúorometilindolinas

4.1.- INTRODUCCIÓN

Una familia de compuestos heterocíclicos nitrogenados muy peculiar es el de las indolinas o dihidroindoles (Figura 4.1). El compuesto más simple, constituido por una pirrolidina fusionada con un anillo de benceno, se denomina: indolina (**CXLVII**, Figura 4.1). Indolinas más complejas son las que presentan sustituyentes en C₂ y C₃ (**CXLVIII**, Figura 4.1).¹⁴³

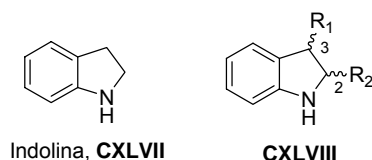


Figura 4.1

Desde el punto de vista sintético la construcción de los esqueletos de indolina posee interés, dada la magnitud y complejidad de los productos naturales que los contienen en su estructura. Como ejemplo, podemos citar los alcaloides *Vindolina*¹⁴⁴ (**CIL**, Figura 4.2) y *Tabersonina*¹⁴⁴ (**CL**, Figura 4.2).

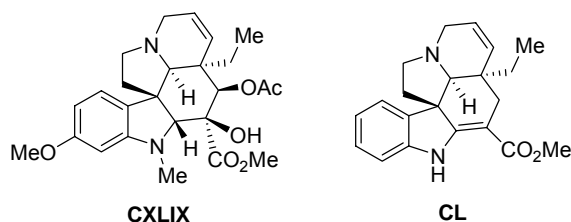


Figura 4.2

Por ello, este esqueleto nitrogenado es ampliamente utilizado como *building block* en la síntesis de multitud de productos naturales, así como en el diseño de nuevos compuestos con importante actividad biológica, lo que les ha valido la consideración de *estructuras privilegiadas*.¹⁴⁵ Estas estructuras constituyen una

143. Este trabajo ha sido realizado en colaboración con el grupo de investigación de Santos Fustero. Tesis Doctoral de la Dra. Silvia Catalán. Universidad de Valencia. 2008.

144. Gan, Z.; Reddy, P. T.; Quevillon, S.; Couve-Bonnaire, S.; Arya, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1366.

145. El concepto de estructuras privilegiadas fue introducido por primera vez por Evans: Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; Dipardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.;

fueron fuente substancial de nuevos compuestos con actividad biológica, de modo que una simple quimicoteca basada en una de estas subestructuras conduce a moléculas que pueden ser capaces de actuar sobre una amplia variedad de receptores. Como ejemplo, podemos citar los derivados de la 1-indolincarboxamida **CLI** con diferentes sustituyentes en C₂ y C₃ (Figura 3.3), que han demostrado ser unos potentes antagonistas de los receptores 5-HT₃ (5-hidroxitriptamina) en ratones.¹⁴⁶

Además, en los últimos años, su importancia se ha visto incrementada por su utilización como ligandos en catálisis asimétrica.¹⁴⁷ Un interesante ejemplo ha sido desarrollado en el campo de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD). Así, el compuesto **CLII** y su pseudoenantiómero (Figura 4.3), que forman parte de los ligandos AD-mix α y AD-mix β , han proporcionado resultados muy satisfactorios para este tipo de reacciones.¹⁴⁸

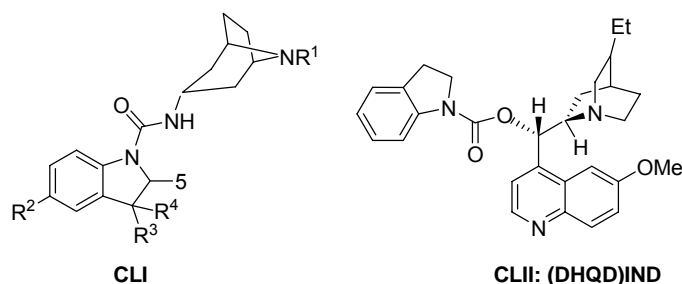


Figura 4.3

En conexión con la importancia biológica de los compuestos nitrogenados, en los últimos años se ha descubierto que la introducción de átomos de flúor en las moléculas orgánicas provoca cambios muy drásticos en sus propiedades físicas y biológicas. De aquí el auge de los *compuestos organofluorados* que han encontrado aplicación en campos tan importantes como la industria farmacéutica,¹⁴⁹

Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirschfield, J. J. *Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235. Recientemente ha sido utilizado por Patchett: Patchett A. A.; Nargund, R. P. *Ann. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 289.

146. Bermudez, J.; Dabas, S.; Joiner, K. A.; King, F. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1929.

147. (a) Choi, J. Y.; Kim, Y. H.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7795. (b) Asami, M.; Watanabe, H.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4165. (c) Kim, S. M.; Byu, I. S.; Kim, Y. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *112*, 744. (d) Andersson, F.; Hedenström, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 1952, y referencias citadas en él.

148. Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, Germany. 1996. Pag. 683-685.

149. Ver por ejemplo: (a) Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T. En *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS. Symp. Series, 639, American Chemical Society: Washington, D. C., 1996. (b) Filler, R.; Kobayashi, Y. en *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Eds.; Kodansha LTD; Tokyo, Elsevier Biomedical Press: Amsterdam- New York- Oxford, 1982. (c) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1991.

agroquímica,¹⁵⁰ y en Ciencias de los Materiales.¹⁵¹ La práctica inexistencia de estos compuestos en la naturaleza determina un interés creciente en la búsqueda de nuevos métodos para su preparación. Por ello, resulta interesante mencionar algunos aspectos de la química de este intrigante elemento.

4.1.1.-Aspecto generales de la química de flúor

¿Qué peculiaridades posee este elemento qué lo hace tan atractivo? La principal singularidad que muestra el flúor es su electronegatividad. Con 4.0 en la escala de Pauling (O=3.4; C=2.6; H=2.1) es el elemento más electronegativo de todos los existentes en la naturaleza. Esto repercute principalmente en la polarización de sus enlaces con otros elementos del sistema periódico. En lo relativo a carbono, el enlace C-F está muy polarizado ($C^{\delta+}-F^{\delta-}$), lo que afecta radicalmente en la distribución electrónica del resto de la molécula, cambiando sus propiedades. Así, su presencia modifica la acidez y basicidad de los grupos funcionales vecinos (el flúor aumenta la acidez por su fuerte efecto inductivo) al tiempo que altera los momentos bipolares de la molécula, afectando decisivamente a su reactividad y estabilidad.¹⁵² Otra importante característica es la posibilidad que tiene este elemento de formar enlaces de hidrógeno.

Desde el punto vista de su tamaño, el flúor, posee el radio de Van der Waals más similar al del hidrógeno (F: 1.35 Å; H: 1.20 Å), lo que le permite intercambiarse realizar por el hidrógeno sin producir un aumento estérico significativo. Esto es importante en las posibles sustituciones *isotéricas*. También se debe resaltar su elevada energía de enlace C-F (456-486 KJ·mol⁻¹), lo que implica que los sustituyentes fluorados sean muy resistentes a las reacciones implicadas en el metabolismo. Esta característica ha permitido el diseño de inhibidores enzimáticos o suicidas y antimetabólicos.

A continuación resumimos de forma breve los efectos que produce la introducción de flúor en moléculas con actividad biológica:

150. (a) Cartwright, D. "Recent Developments in Fluorine-Containing Agrochemicals" en *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. Ed., Plenum Press, New York, 1994, pp 237-262. (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000, pp 167-182.

151. Kitazume, T.; Ohnigi, T.; Ito, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6608.

152. Banks, R.E.; Smart, B.E.; Tatlow, J. C. Ed. en *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, 1994.

- i. *Implicación en los mecanismo de bloqueo a causa de la formación de enlaces de hidrógeno.* Originalmente, debido a la semejanza de tamaño entre hidrógeno y flúor se produce un mayor intensidad de las uniones con las enzimas, y bloqueando así la acción de los sustratos fluorados.
- ii. *Estabilización de los enlaces peptídicos, como consecuencia directa del efecto que produce en los grupos colindantes, retrasando la degradación enzimática.*
- iii. *Aumento de la lipofilia, volatilidad y biodisponibilidad.* Tres importantes cosecuencias derivadas de la baja polarizabilidad de los pares de electrones libres de los átomos flúor.
- iv. *Por último, la incorporación del flúor permite el estudio del mecanismo de activación de ciertos enzimas, especialmente por sus propiedades magnéticas (espín $1/2$), que hacen posible el seguimiento de procesos por ^{19}F -RMN.*

Por lo tanto, la necesidad de conocer la química y reactividad de diferentes *fluorados* ha incitado a la introducción de flúor en una amplia quimioteca de sustratos.

4.2.- ANTECEDENTES

4.2.1.- Principales rutas sintéticas para la síntesis de estructuras de indolínicas

La síntesis de este peculiar esqueleto puede ser abordada desde diferentes aproximaciones retrosintéticas. Todas utilizan anillos aromáticos sustituidos como punto de partida, y se clasifican en base a la naturaleza del enlace cuya formación genera el anillo de pirrolidina fusionado. De este modo, podemos agruparlos en cuatro grupos identificados como **A**, **B**, **C**, y **D** en la Figura 4.4.

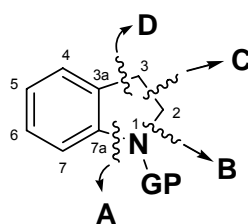
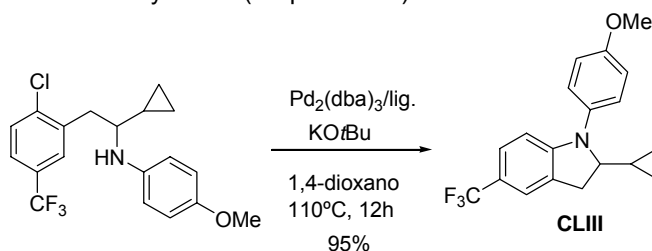


Figura 4.4

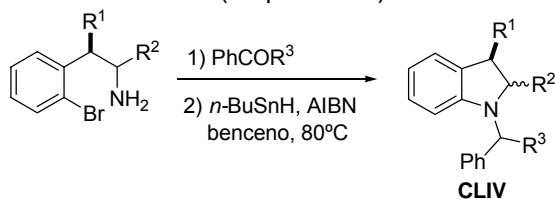
1) Aproximación tipo A: formación del enlace C_{7a}-N₁

Los extensos avances de los últimos años en reacciones de acoplamiento, promovidas principalmente por paladio, han determinado la aparición de interesantes estrategias que hacen uso de esta aproximación. Así, en 2003, Doyle y col.¹⁵³ encontraron un nuevo procedimiento para la síntesis de indolinas, indolizinas y pirrolizinas, basado en la reacción de *Buchwald-Hartwig* intramolecular catalizada por Pd₂(dba)₃, del derivado clorado aromático y de la *p*-MeO-anilina obteniendo la indolina **CLII** de manera muy eficaz (Esquema 4.1).



Esquema 4.1

En ese mismo año, el grupo de investigación de Johnston¹⁵⁴ publicó una nueva estrategia para conseguir dicha ciclación. Esta vez, recurriendo a química radicalica, alcanzó rendimientos muy altos en la adición de radicales arilo a cetiminas; con una mayor generalidad de la reacción (Esquema 4.2).



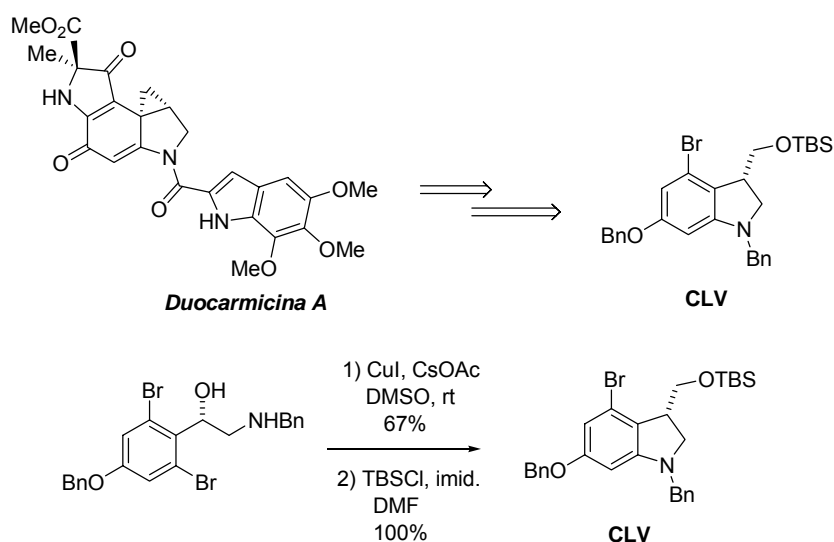
R₁ = CH₃; R₂ = H; R₃ = CH₃; 86%*
 R₁ = CH₃; R₂ = *cis*-CH₃; R₃ = Ph; 84%*
 R₁ = CH₃; R₂ = *trans*-CH₃; R₃ = Ph; 79%*
 * Rdto. global para las dos etapas.

Esquema 4.2

153. Doye, S.; Bytschkov, I.; Siebeneicher, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2888.

154. Johnston, J. N.; Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 163.

Una aminación similar, catalizada por cobre, se ha utilizado en la síntesis total de *Duocarmicina A*¹⁵⁵, un potente antibiótico aislado de la especie *Streptomyces* (Esquema 4.3). La ciclación tiene lugar muy suavemente generando la indolina **CLV** deseada en rendimiento aceptable.



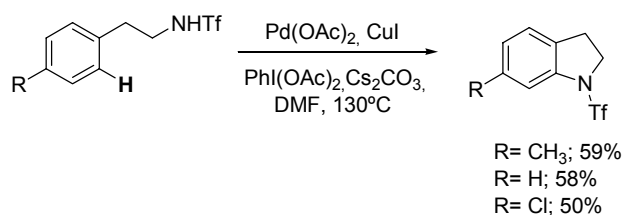
Esquema 4.3

La activación de enlaces C-H (*activación C-H*) ha surgido, en los últimos años, como una estrategia muy prometedora.¹⁵⁶ Utilizando esta filosofía, el grupo de investigación de Yu, consiguió obtener indolinas en rendimientos de buenos a moderados, mediante reacción de fenetilaminas, protegidas como trifluorosulfonamidas, con catalizadores de paladio y cobre (Esquema 4.4).¹⁵⁷

155. Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6630.

156. (a) Lersch, M.; Tilset, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2471. (b) Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1069.

157. Li, J. J.; Mei, T. S.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6452.

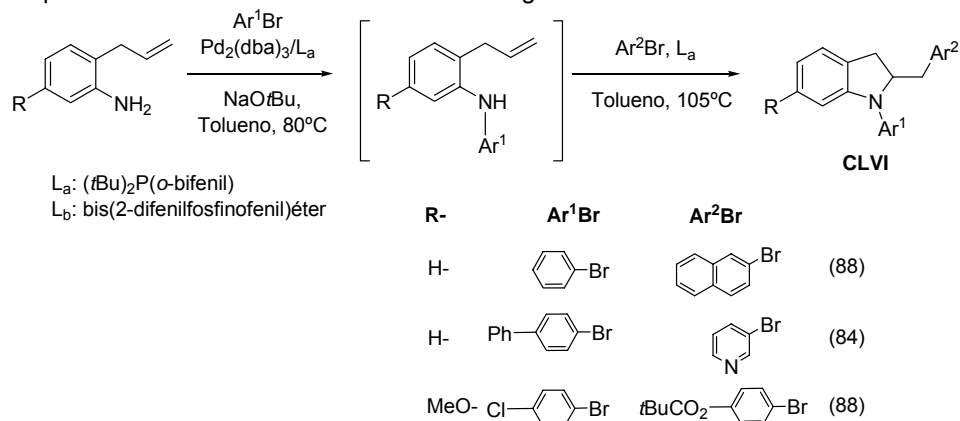


Esquema 4.4

2) Aproximación tipo **B**: formación del enlace C₂-N₁

Posiblemente sea esta aproximación la más popular y utilizada para lograr el anillo de pirrolidina fusionado al anillo aromático, existiendo multitud de ejemplos en la bibliografía. La mayoría de ellos utilizan diferentes anilinas sustituidas convenientemente funcionalizadas, para formalizar la ciclación buscada.

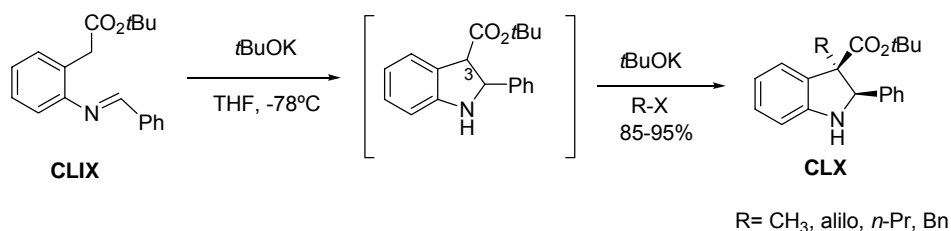
Uno de los ejemplos más representativos y que mejores resultado ha producido, se debe al grupo de *Wolfe*¹⁵⁸. La secuencia de reacciones implica la *N*-arilación del nitrógeno de la anilina, la posterior hidroaminación del resto alílico y, por último, la eliminación reductora con otro resto arílico diferente, todas ellas catalizadas por paladio. Se generan así las diferentes indolinas **CLVI** en buenos rendimientos (Esquema 4.5). La secuencia se consigue modificando, *in situ*, el catalizador de Pd, lo que se realiza haciendo uso de diferentes ligandos.



Esquema 4.5

158. Lira, R.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13906.

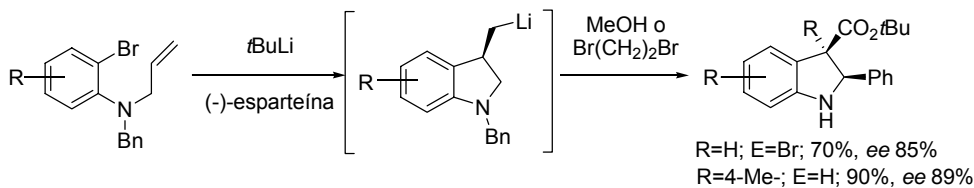
4.7). Estas indolinas han sido precursoras de lactosas espirocíclicas potencialmente bioactivas.



Esquema 4.7

3) Aproximación tipo **D**: formación del enlace C₃-C_{3a}

De todas las desconexiones expuestas ésta es, con diferencia, la menos estudiada. El ejemplo más representativo lo constituye la síntesis enantioselectiva de indolinas 3-sustituidas mediante carbolitiación, utilizando (-)-esparteína como complejante quiral del litio.¹⁶¹ Como muestra el esquema 4.8 los rendimientos son buenos y los excesos enantioméricos (*ee*) moderados.

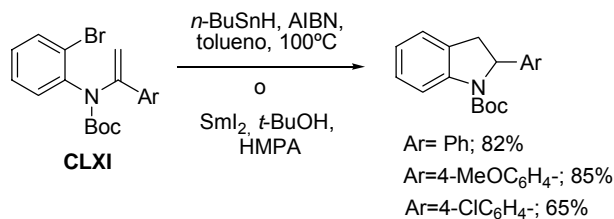


Esquema 4.8

Recientemente, *Fuwa* y *Sasaki* han contribuido a la síntesis de indolinas mediante química radicalica aplicada a *orto*-bromoarilenaminas **CLXI**.¹⁶²

161. Gil, G. S.; Groth, U. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6789.

162. (a) *Fuwa*, H.; *Sasaki*, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3347. (b) *Fuwa*, H.; *Sasaki*, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 212.

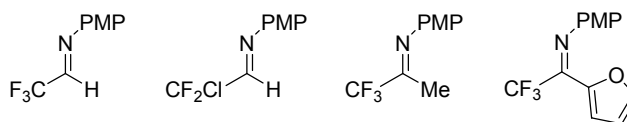


Esquema 4.9

Finalmente, en las referencias se indican algunos trabajos que se encuadran en la síntesis de indolinas y que pueden en enmarcarse dentro de alguno de los bloques que hemos ejemplificado anteriormente.¹⁶³

4.2.2.- Adición de los sulfóxidos (S)-1 y (S)-2 a iminas fluoradas¹⁴³

Como hemos estudiado en los capítulos anteriores, las reacciones de adición de (S)-1 y (S)-2 a diferentes *N*-sulfinilcetiminas (capítulo 2) y *N*-ariliminas (capítulo 3) transcurrieron de manera muy satisfactoria. Por otra parte el grupo del profesor Santos Fusteros, en la Universidad de Valencia, había realizado modificaciones de las estrategias originales,¹⁶⁴ para la síntesis de iminas fluoradas **CLXII**, que mejoraron los rendimientos y proporcionaron un acceso más viable para su síntesis¹⁶⁵ (algunos ejemplos se indican en la Figura 4.6).



CLXII
Figura 4.6

163. Para la síntesis de indolinas catalizada por paladio: (a) Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7690. (b) Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4777. (c) Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1759. (d) Hyde, A. M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 177. Para la síntesis de indolinas catalizada por cobre: (a) Zabawa, T. P.; Kasi, D.; Chemler, S. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11250. (b) Sherman, E. S.; Chemler, S. R.; Tan, T. B.; Gerlits, O. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1573. Para la ciclación radicalica de indolinas: (a) Johnston, J. N.; Plotkin, M. A.; Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1009. (b) Viswanathan, R.; Smith, C. R.; Prabhakaran, E. N.; Johnston, J. N. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3040. Otros procesos: (a) Tidwell, J. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11797. (b) Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Pfefferkorn, J. A.; Cao, G.Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2966. (c) Correa, A.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; SanMartin, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8316. (d) Wipf, P.; Maciejewski, J. P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4383.

143. Este trabajo ha sido realizado en colaboración con el grupo de investigación de Santos Fustero. Tesis Doctoral de la Dra. Silvia Catalán. Universidad de Valencia. 2008.

164. Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E.; Scolastico, C.; Bosone, E. *Synthesis* **1985**, 609.

165. Fustero, S.; Esteban, E.; Sanz-Cervera, J. F.; Jiménez, D.; Mojarrad, F. *Synthesis* **2006**, 23, 4087.

Sobre la base de los buenos resultados obtenidos por ambos grupos, decidimos establecer una colaboración para estudiar la adición de nuestros sulfinilcarbaniones a estas interesantes iminas fluoradas con el fin de generar aminas fluoradas verdaderamente atractivas desde el punto de vista farmacológico (ver epígrafe 4.1.1).

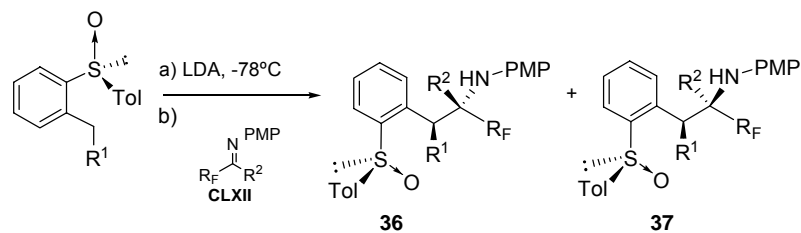
Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.1. El comportamiento de las iminas fluoradas se manifestó excepcional con todos los sulfóxidos ensayados, excepto (como ocurrió con las anteriormente testadas) con el más simple ($R^1=H$), que dio lugar a mezclas de diastereoisómeros. En todos los demás se casos obtuvo un único diastereoisómero, que por disfracción de R-X, vislumbró ser el isómero *anti*.

Los resultados con aldiminas y cetiminas, fueron igualmente tanto en diastereoselectividad como en rendimiento químico. Un hecho interesante de explicar es la exclusividad en la obtención de los compuestos *anti*, cualquiera que sea la imina utilizada, lo que sugiere que los sustituyentes fluorados deben de jugar un papel importante en el curso estereoquímico de la reacción. Se ha planteado un modelo mecanístico, que no comentaremos, basado en interacciones del grupo CF_3 con los anillos aromáticos que justifican los hechos experimentales.¹⁶⁶

El aspecto más relevante de esta investigación, que está relacionado con el contenido de este capítulo, fue el resultado obtenido fortuitamente cuando se modificó el procedimiento utilizado para el aislamiento de la amina. Habitualmente, este consistía en la hidrólisis con cloruro amónico a $-78^\circ C$. Una de las experiencias se modificó en el sentido de dejar alcanzar la temperatura ambiente antes de proceder a la hidrólisis de la mezcla de reacción. Determinada la estructura de los compuestos obtenidos, se observó que se había producido la ciclación del nitrógeno de la amina con el carbono aromático que contenía el grupo sulfinilo, propocionando la indolina derivada **38e** óptimamente pura. El otro producto se identificó como *p*-tolildisulfuro **39** (Esquema 4.10).

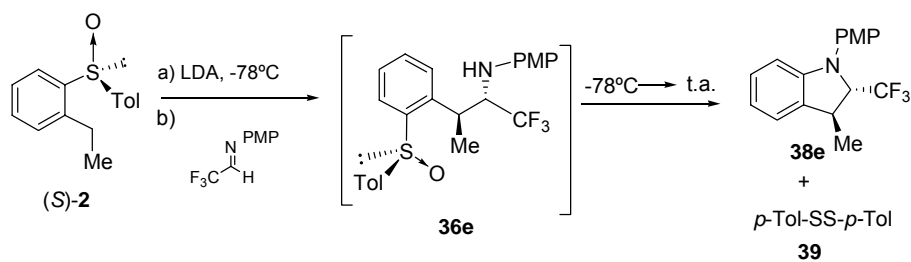
166. Fustero, S.; del Pozo, C.; Catalan, S.; Aleman, J.; Parra, A.; Marcos, V.; Garcia Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 641.

Tabla 4.1. Reacción de los sulfinilbencil carbanión derivados de con las iminas fluoradas **CLXII**



Entrada	R^1	R^2	R_F	Prop.diast. (anti:sin) ^a	Producto	Rdto. (%) ^b
1	H-	H-	CF ₃ -	69:31	36a:37a	74
2	H-	H-	CF ₂ Cl-	70:30	36b:37b	80
3	H-	Ph-	CF ₃ -	90:10	36c:37c	60
4	H-	Me-	CF ₃ -	96:4	36d:37d	77
5	Me-	H-	CF ₃ -	>98:<2	36e	71
6	Me-	H-	CF ₂ Cl-	>98:<2	36f	69
7	Me-	Ph-	CF ₃ -	>98:<2	36g	60
8	Me-	Me-	CF ₃ -	>98:<2	36h	86
9	Me-	2-furyl-	CF ₃ -	>98:<2	36i	65
10	Et-	H-	CF ₃ -	>98:<2	36j	60
11	Et-	Me-	CF ₃ -	>98:<2	36k	40
12	Allyl-	H-	CF ₃ -	>98:<2	36l	51
13	Allyl-	Me-	CF ₃ -	>98:<2	36m	52
14	Bn-	H-	CF ₃ -	>98:<2	36n	74
15	Bn-	Me-	CF ₃ -	>98:<2	36o	68

^aMedido por ¹H-RMN y ¹⁹F-RMN. ^bRendimiento global.



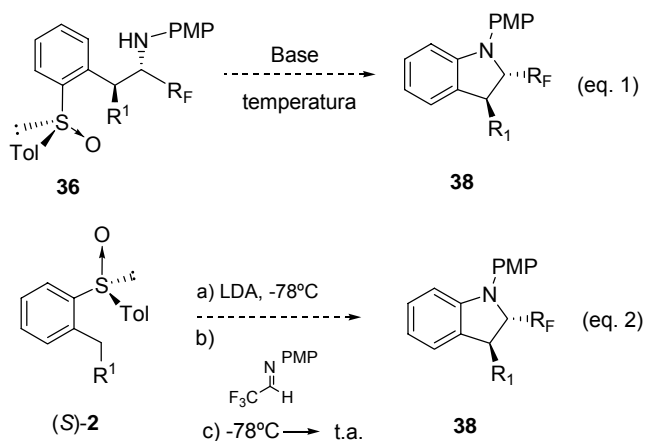
Esquema 4.10

Esta ciclación sin precedentes en la literatura, nos instó a indagar en el alcance y mecanismo de la reacción.

4.3.- OBJETIVOS

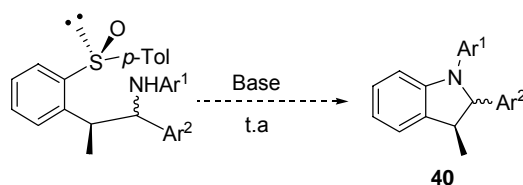
A partir de estos resultados nos propusimos los siguientes objetivos:

1) Llevar a cabo la síntesis de indolinas fluoradas óptimamente puras **38**, utilizando la nueva metodología encontrada (Esquema 4.11), Centrandose en la búsqueda de las condiciones óptimas de ciclación (base, temperatura, aditivos, etc...), y el establecimiento de su evaluación alcance, aplicandose a diferentes sustratos fluorados. La posibilidad de aplicar el método de ciclación a los intermedios resultantes en la adición a las iminas (eq. 1, Esquema 4.11), así como un proceso *tándem* (eq. 2, Esquema 4.11) serán evaluados.



Esquema 4.11

2) Una vez desarrollada la síntesis de *N*-Arlaminosulfóxidos (capítulo 3), en ambas configuraciones: *anti* y *sin*, decidimos evaluar si esta nueva reacción de ciclación es también, aplicable a la síntesis de indolinas no fluoradas **40**. (Esquema 4.12).



Esquema 4.12

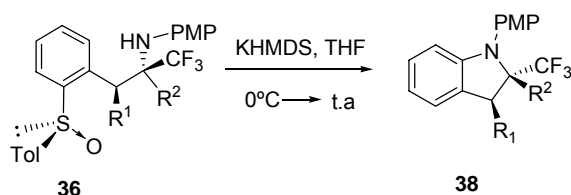
3) Por último, nos propusimos encontrar una interpretación mecanística para esta novedosa reacción, donde el grupo sulfinilo parece que actúa de grupo saliente en un proceso de sustitución nucleófila.

4.4. SÍNTESIS DE INDOLINAS FLUORADAS Y NO FLUORADAS

4.4.1.- Síntesis de indolinas fluoradas

Acometiendo el primer objetivo nos dispusimos a estudiar la ciclación descubierta partiendo de las aminas sintetizadas anteriormente. De este modo, haciendo uso de la amina fluorada **36e** óptimamente pura, iniciamos la búsqueda de las mejores condiciones de reacción. Probamos diferentes bases (LDA, LiHMDS y NaHMDS) y distintas temperaturas. Las mejores condiciones fueron obtenidas cuando se adicionó 1.5 equivalentes de KHMDS a 0°C y se dejó evolucionar a temperatura ambiente, consiguiéndose la indolina **38e** en 66 % de rendimiento. Las otras bases proporcionaron rendimientos menores (por ejemplo con LDA: 61%). El contraíón muestra un efecto pronunciado en la reacción que se comentará más adelante.

Una vez optimizada la reacción, llevamos a cabo la ciclación de diferentes aminosulfóxidos *anti* **36**. Como muestra la Tabla 4.2, los resultados fueron de moderados a buenos.

Tabla 4.2. Síntesis de las indolinas **38** partiendo de los aminosulfóxidos *anti* **36**.

Entrada	Amina	R ¹	R ²	Producto	Rdto.(%) ^a
1	36a	H-	H-	38a	64
2	36c	H-	Ph-	38b	14 ^b
3	36d	H-	Me-	38c	67
4	36e	Me-	H-	38e	66
5	36h	Me-	Me-	38d	71
6	36g	Me-	Ph-	38f	83

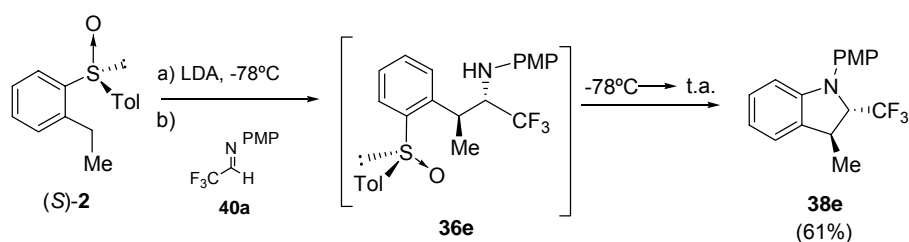
^a Rendimiento del producto aislado. ^b Exclusivamente 30% de conversión.

Es interesante comentar algunos datos de la Tabla 4.2, como es, la diferencia encontrada entre la entrada 2 y 6. La diferencia entre ambos sustratos radica en la sustitución bencílica. Cuando R₁= -Me se muestra un aumento drástico del rendimiento en la ciclación (83 %) (entrada 6, Tabla 4.2), respecto del observa cuando R₁= -H (14%, entrada 2). La justificación de este hecho será abordado más adelante.

También conviene resaltar los resultados obtenidos cuando algunas de estas reacciones se efectuaron con LDA como base. Probablemente, el caso más significativo es aquel que implica al aminosulfóxido **36a**. Con LDA, sólo un 3% de rendimiento pudo ser aislado, a diferencia del 64% conseguido con la base elegida anteriormente (entrada 1, Tabla 4.2). Para este caso, se tomó el diastereoisómero mayoritario (con configuración *R* en el centro amínico). Por otro lado, el intento de ciclación de la amina **36c** con LDA resultó infructuoso, a diferencia del 30% alcanzado con KHMDS. Estos resultados, que pueden ser intesantes desde un punto de vista mecanístico, serán comentados en apartados sucesivos.

En los últimos años las *reacciones cascada o dominó* y las *multicomponentes* han irrumpido en el paronama de la síntesis debido a que ofreden la posibilidad de

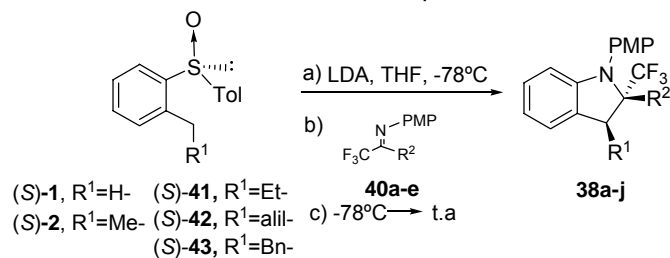
crear estructuras muy complejas en pocas etapas de reacción.¹⁶⁷ Con la idea de nuestra esta reacción más práctica, dados los resultados obtenidos en los antecedentes, nos propusimos, como objetivo, investigar si la metodología puede ser adaptada a un proceso *tándem*. Para optimizar la reacción elegimos la adición del bencilcarbanión derivado de (S)-**2** con la imina fluorada **40a**, en presencia de LDA a -78°C (Esquema 4.13). Una vez el color morado del anión desaparece (la adición se ha producido casi completamente) la mezcla de reacción se dejó evolucionar a temperatura ambiente.



Esquema 4.12

Después de 30 min. el aminosulfóxido **36e** (único diastereoisómero formado en la etapa inicial) ha desaparecido, como indica el seguimiento por TLC, y la indolina fluorada **38e** es obtenida óptimamente pura, en un 61%. Este resultado ejemplifica la posibilidad de llevar a cabo la reacción en una sola etapa de reacción. De este modo, utilizando diferentes iminas y sulfóxidos estudiamos el alcance de esta reacción *tándem*. Todos los resultados son resumidos en la Tabla 4.3.

167. Para una recientes revisiones, véase: a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) Títese, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; Para un ejemplo reciente, véase: c) Cabrera, S.; Alemán, J.; Bolze, P.; Bertelsen, S.; Jørgensen, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 212.

Tabla 4.3. Síntesis de indolinas fluoradas via proceso *tándem*

Entrada	Sulfóxido (R ¹)	Imina (R ²)	r.d. ^a	Indolinas	Rdto. (%) ^a
1	(S)-1	40a (H-)	- ^b	38a	61
2	(S)-2	40a (H-)	≥98:≤2	38e	61
3	(S)-41	40a (H-)	≥98:≤2	38f	61
4	(S)-42	40a (H-)	≥98:≤2	38g	60
5	(S)-43	40a (H-)	≥98:≤2	38h	71
6	(S)-2	40b (Ph-)	≥98:≤2	38i	55
7	(S)-41	40b (Ph-)	≥98:≤2	38j	35
8	(S)-42	40b (Ph-)	≥98:≤2	38k	46
9	(S)-1	40c (Me-)	- ^b	38c	67
10	(S)-2	40c (Me-)	≥98:≤2	38d	70
11	(S)-41	40c (Me-)	≥98:≤2	38l	40
12	(S)-42	40c (Me-)	≥98:≤2	38m	52
13	(S)-43	40c (Me-)	≥98:≤2	38n	55
14	(S)-2	40d (2-furil-)	≥98:≤2	38o	60

^a Medido por ¹H-RMN y ¹⁹F-RMN. ^b En este caso se obtuvieron enantiómeros.

Este proceso, sin aislamiento del aminosulfóxido intermedio, conduce, en la mayoría de los casos, a rendimientos que van desde moderados a buenos. Ya se comprobó anteriormente que cuando se utilizaban bases con contraión de potasio (KHMDS) las conversiones eran más elevadas. Desgraciadamente, el carbanión bencílico no se produce con este tipo de bases,¹⁶⁸ imposibilitando llevar a cabo la reacción. Los aniones bencílicos son fuertemente coloreados. Con la adición de KHMDS, esta coloración no se detecta lo que indica que la formación de los iones de potasio no se producen a -78°C. Otro hecho interesante es la validez del método para diferentes sulfóxidos, encontrándose diferencias de reactividad significativas.

168. Anteriormente, nuestro grupo de investigación comprobó que exclusivamente el LDA actuaba de manera adecuada para la formación de estos aniones bencílicos.

Así, cuando se lleva a cabo la reacción de los sulfóxidos (S)-**41** y (S)-**43** con la cetimina fluorada **40c**, para generar las indolinas **38l** y **38n** respectivamente (entradas 11 y 13; Tabla 4.3), la reacción se produce a -78°C en 90 min con rendimientos aceptables. Esto parece indicar que un aumento de tamaño en el sustituyente bencílico incrementa la reactividad del sistema.

Inicialmente, el proceso *tándem* sólo sería útil para obtener indolinas óptimamente puras siempre y cuando la etapa de adición (primer paso) fuera totalmente diastereoselectiva. De no ser así, se formarían mezclas de indolinas. Para evitarlo deberían separarse los diastereoisómeros y ciclar por separado, lo que impediría el proceso *tándem*. Esto debe ocurrir en los casos donde el sulfóxido (S)-**1** está implicado y sólo un estereocentro es creado en la reacción. Por ejemplo, las indolinas **38a** y **38c** (entradas 1 y 9, respectivamente; Tabla 4.3), con un solo centro quiral, provienen de la ciclación de los correspondientes aminosulfóxidos óptimamente puros, los cuales han tenido que separarse con anterioridad, ya que la etapa de adición produce mezclas diastereoisoméricas (entrada 1 y 4, Tabla 4.2) de las que sólo el mayoritario ha sido sometido a ciclación.

Por último, se verificó la generalidad de la reacción con un cambio en el grupo arilo unido al nitrógeno imínico, sustituyendo el PMP- por un simple Ph-. Las reacciones de ciclación ocurrieron de manera similar generando las indolinas **44a** y **44b** en 50% y 45% de rendimiento respectivamente (Figura 4.7).

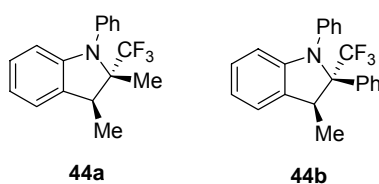


Figura 4.7

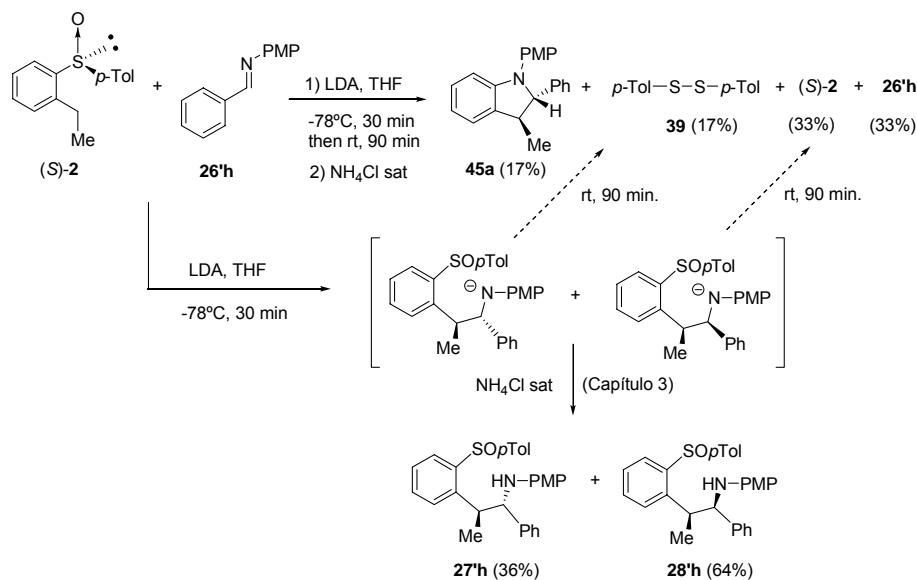
*Como conclusión a este apartado podemos decir que se ha llevado a cabo la síntesis de indolinas fluoradas óptimamente puras por tratamiento de los aminosulfóxidos **36** con KHMDS, y por reacción *tándem* de nuestros carbaniones bencílicos con aldiminas y cetiminas fluoradas. Con esta metodología hemos sido capaces de crear indolinas con uno o dos nuevos estereocentros, cuaternarios en algunos casos, de forma totalmente estereocontrolada, que resultan muy interesantes desde el punto de vista biológico.*

4.4.2.- Síntesis de indolinas no fluoradas

Dado que esta síntesis de indolinas constituye una valiosa aportación a las aproximaciones existentes para estos compuestos, generalizar la reacción a otros sustratos, y conocer sus limitaciones y restricciones estructurales sería muy interesante

Los *anti*- y *sin*- aminosulfóxidos sintetizados en el capítulo 3, portadores de grupos funcionales de distinta naturaleza, constituyen unos precursores ideales para evaluar el proceso de ciclación desde el punto de vista sintético y mecanístico. De este modo, por similitud con las iminas fluoradas, tomamos como reacción modelo la del carbanión derivado del sulfóxido (S)-**2** (generado con LDA a -78°C) con la *N*-PMP-bencilidenimina **26'h**. Si la reacción se hidroliza a -78°C con una disolución de NH₄Cl sat., después de 30 min., se aísla la mezcla diastereoisomérica 36:64 (favorable al isómero *sin* **28'h**) que se obtuvo en el capítulo 3 (esquema 4.13). Por el contrario, cuando la mezcla de reacción se deja evolucionar, después de este tiempo, hasta temperatura ambiente durante 90 min. antes de proceder a la hidrólisis se hidroliza con la misma disolución anterior, se observa la formación de una mezcla 1:1:2:2 (por ¹H-RMN) de cuatro productos de reacción. Los minoritarios fueron identificados como la indolina **45a** y el *p*-tolildisulfuro **39**, y los mayoritarios como el sulfóxido (S)-**2** y la imina de partida (en un 66% de rendimiento global) (Esquema 4.13).

Este esquema muestra dos hechos interesantes. El primero de ellos es que la ciclación también se produce con iminas que no contienen flúor en su estructura, lo que vislumbra una mayor aplicabilidad, y en segundo, que la ciclación solo la sufren los isómeros *anti* (la estereoquímica de la indolina es *trans*-), mientras que el otro isómero, en este caso el mayoritario, sufre retroadición (retro-Mannich) generando los materiales de partida.

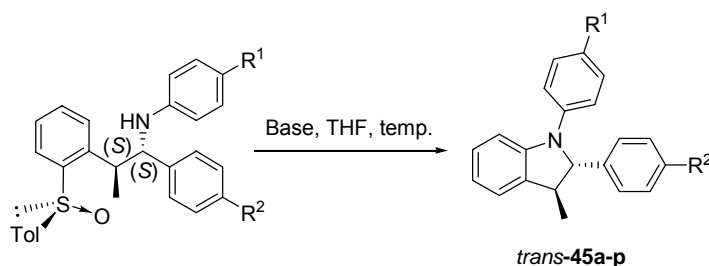


Esquema 4.13

Para confirmar esta hipótesis, llevamos a cabo la reacción de la amina **27'h** pura (entrada 3, Tabla 4.4), obtenida según se indica en el capítulo 3, con LDA y LHMDS (esta última más cómodo de manejar). Los resultados fueron idénticos en ambos casos, ya que después de 90 min. de reacción obtuvimos su conversión total a la indolina **45a** y al *p*-tolildisulfuro **39**. Este resultado nos sugería que el método podía ser aplicable a todas las aminas *anti* sintetizadas en el capítulo anterior. Como se indica en la Tabla 4.4, la ciclación se produce en la mayoría de las aminas ensayadas, con un significativo efecto de los sustituyentes sobre la reactividad. Así, las aminas con grupos dadores de electrones, tanto en el anillo de anilina como en anillo unido al C1, son las más reactivas (entradas 1-3, Tabla 4.4). La introducción de grupos capaces de disminuir la densidad electrónica en alguno de los anillos disminuye drásticamente la reactividad, teniéndose que elevar la temperatura hasta los 70°C y prolongar los tiempos de reacción para conseguir la ciclación (entradas 7-8 y 11-12, Tabla 4.4). Esta situación alcanza su máximo cuando un grupo 4-CN- se sitúa en cualquiera de los dos anillos, no pudiéndose obtener indolinas en ninguna

de las condiciones utilizadas (entradas 9 y 14, Tabla 4.4). Los efectos de los sustituyentes son más pronunciados en el anillo de anilina que en el unido al resto carbonado, lo que resulta lógico si tenemos en cuenta cual es el anillo unido directamente al nitrógeno. Esta situación queda claramente reflejada al comparar las entradas 5 y 13 con los grupos MeO- y CN-. Cuando el desactivante se encuentra en el anillo de anilina, la reacción no se produce, mientras en el caso contrario (entrada 5) el proceso tiene lugar aunque con bajo rendimiento. La amina **27c** (entrada 17) se comporta igual que la **46f** (entrada 13). Este efecto de los sustituyentes será muy importante para explicar los resultados obtenidos.

Tabla 4.4. Resultados obtenidos en la ciclación de diferentes aminas *anti*



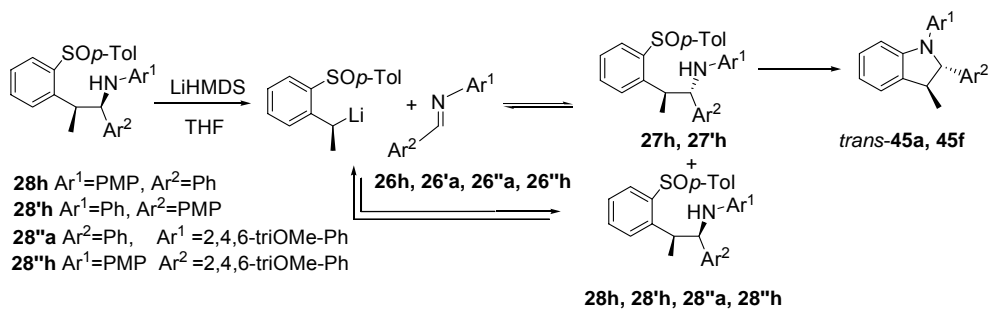
Entrada	Amina	R ¹	R ²	Tiempo de reacción (h)		Temperatura (°C)		Indolina	Rto. (%)	
				LiHMDS	KHMDS ^a	LiHMDS	KHMDS ^a		LiHMDS	KHMDS ^a
1	31b	MeO-	MeO-	0.5	---	ta		<i>trans</i> - 45b	80	---
2	30a	MeO-	CH ₃ -	1.0	---	ta		<i>trans</i> - 45c	72	---
3	27'h	MeO-	H-	1.5	<0.1	ta	ta	<i>trans</i> - 45a	75	79
4	46a	MeO-	Cl-	2.5	---	ta		<i>trans</i> - 45d	68	---
5	46b	MeO-	CN-	24	0.5	70	70	<i>trans</i> - 45e	34	82
6	27h	H-	MeO-	1.0	---	70		<i>trans</i> - 45f	71	---
7	27a	H-	H-	3.0	<0.1	70	ta	<i>trans</i> - 45g	75	81
8	46c	H-	Cl-	4.0	<0.1	70	ta	<i>trans</i> - 45h	76	76
9	27b	H-	CN-	24	---	70		<i>trans</i> - 45i	n.r. ^b	---
10	46d	Cl-	MeO-	18	---	70		<i>trans</i> - 45j	75	---
11	27'e	Cl-	H-	24	---	70		<i>trans</i> - 45k	71	---
12	46e	Cl-	Cl-	48	3.0	70	70	<i>trans</i> - 45l	40	84
13	46f	CN-	MeO-	48	24	70	70	<i>trans</i> - 45m	n.r. ^b	57
14	27'b	CN-	H-	48	48	70	70	<i>trans</i> - 45n	n.r. ^b	n.r. ^b
15	27'm	3,4-diMeO-	H-	---	<0.1	ta		<i>trans</i> - 45o	---	83
16	27'n	3,4-diMeO-	CN-	48	48	ta		<i>trans</i> - 45p	---	57
17	27c	H-	CF ₃ -	---	48	70		<i>trans</i> - 45q	---	n.r. ^b

^a En presencia de 18-corona-6. ^b No reacciona.

De modo similar al utilizado con las aminas fluoradas, las reacciones de ciclación se realizaron en algunos casos, los menos reactivos, con una base de potasio (KHMDS). Después de diferentes pruebas se comprobó que la adición del

éter 18-corona-6 (que captura los iones K^+ desnudando el anión) incrementaba el grado de conversión de estas ciclaciones, al tiempo que produce un cambio importante en la reactividad; reduciéndose sustancialmente los tiempos en todos los casos ensayados. Por ejemplo, encontramos la amina **27'h**, que necesitaba 90 min con LiHMDS pasa a reaccionar instantáneamente con KHMDS (entrada 3, Tabla 4.4.), y **46b** conduce en 30 min. con KHMDS a más del doble de conversión que en 24 horas con LiHMDS (entrada 5, Tabla 4.4). El caso más espectacular es el de la amina **46f**, que con la base de litio no reaccionaba mientras con la de potasio consigue su transformación en *trans*-**45m** con un importante 57% de rendimiento (entrada 13, Tabla 4.4). Sería interesante conocer si la aditividad en el efecto de grupos dadores de electrones nos permitiría aumentar aún más la reactividad. La incorporación de dos grupos donadores al anillo de anilina facilita aún más la ciclación, lo que sugiere una cierta aditividad (comparar entradas 3 y 15, y 5 y 16, respectivamente, Tabla 4.4). Todos estos resultados ponen de relieve que el método es eficaz y bastante general para obtener las indolinas *trans*-**45**

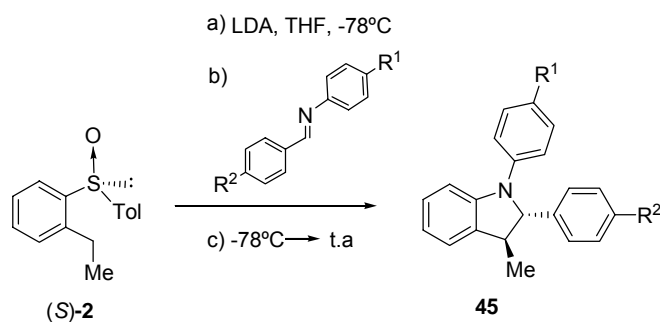
A continuación, pasamos a estudiar el comportamiento de los isómeros *sin* que, según los datos del esquema 4.13 no experimentaba la reacción de ciclación respecto de los *anti* encontrada en el primer ensayo realizado. Para estos estudios partimos de la amina óptimamente puras **28h** que contiene un grupo 4-MeO- en el anillo de anilina. Para poder comparar los resultados utilizamos como base LiHMDS en las mismas condiciones empleadas por el isómero *anti*-**27'** correspondiente (adición de la base a 0°C y posterior evolución hasta temperatura ambiente, Esquema 4.14). Después de una hora y media de reacción (mismo tiempo que necesitaban las aminas *anti* para una conversión total; entrada 3, Tabla 4.4) la amina *sin* se había transformados completamente en los materiales de partida (la imina y el sulfóxido correspondiente), y en una pequeña cantidad de las indolinas *trans*-**45a** y *trans*-**45f** (los desplazamientos de 1H -RMN y las constantes de acoplamiento eran idénticas a las obtenidas con las aminas *anti*, Esquema 4.14). Claramente esto indica que una vez abstraído el protón por la base, en lugar de producirse la ciclación, lo que sucede es la retroadición a los materiales de partida, probablemente por la estabilidad de la diarilimina y del sulfinilbencil carbanion (*orto*-litiación lateral con el litio). De este modo, los reactivos tienen, ahora, la posibilidad de volver a reaccionar para generar la misma mezcla diasterosimérica *anti: sin* original (Capítulo 3). La pequeña cantidad de isómero *anti* sufre la ciclación a la *trans*-indolina, mientras que el *sin* vuelve al equilibrio con el isómero *anti*. Esto se confirma en la reacción de la amina **28h** durante 5h de reacción, ya que únicamente se obtiene la *trans*-indolina. Lo mismo ocurre con la amina **28'h** después de 10h de reacción (Esquema 4.14).



Esquema 4.14

Los resultados anteriores parecen indicar que los isómeros *sin* no pueden generar las indolinas. Esto queda claramente reflejado en el comportamiento de las aminas **28'a** y **28'h** que, en ningún caso evolucionan hasta las indolinas. Las iminas derivadas de la 2,4,6-trimetoxianilina reaccionaban con el carbanión sulfínico formando exclusivamente aminas de configuración *sin*, **28'a** y **28'h**. Estas aminas también sufren retroadición a los materiales de partida, pero nunca se observa ciclación al heterociclo, lo que corrobora que los isómeros *sin* no tienen la disposición espacial adecuada para ciclar (Esquema 4.14).

Como la mayoría de estas reacciones de adición a las diariliminas no son totalmente diastereoselectivas (Capítulo 3), un hecho interesante surge para la preparación de las *trans*-indolinas óptimamente puras partiendo de la mezcla de diastereoisómeros. Siempre que la mezcla esté constituida por una pequeña cantidad del isómero *anti* (esto ocurre en la mayor parte de los casos), su equilibrio con el isómero *sin* pueden determinar el que se produzca la ciclación en gran extensión. Esto refleja, principalmente, la posibilidad de llevar a cabo la reacción en un proceso *tándem* que mejoraría la metodología considerablemente (como ocurría con la indolinas fluoradas, epígrafe 3.3.1). La Tabla 4.5 muestra algunos ejemplos de esta aplicación. El procedimiento fue similar al utilizado en las indolinas fluoradas, es decir, una vez producida la adición a -78°C se dejó evolucionar a temperatura ambiente hasta que los reactivos reaccionaron completamente. Los rendimientos están en concordancia con los resultados obtenidos en las ciclaciones con bases de litio (las bases de potasio no generan el carbanión bencílico). A pesar de ello, las *trans*-indolinas se obtuvieron óptimamente puras en buenos rendimientos en un proceso *tándem*, gracias al equilibrio anteriormente indicado (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Síntesis de indolinas no fluoradas vía proceso *tándem*

Entrada	R ¹	R ²	Indolina	Tiempo de reacción (h)	Rto. (%)
1	H-	H-	<i>trans</i> - 45g	5	54
2	MeO-	H-	<i>trans</i> - 45a	2	62
3	H-	MeO-	<i>trans</i> - 45f	3,5	59
4	MeO-	Cl-	<i>trans</i> - 45d	8	58
5	MeO-	CN-	<i>trans</i> - 45e	48	25

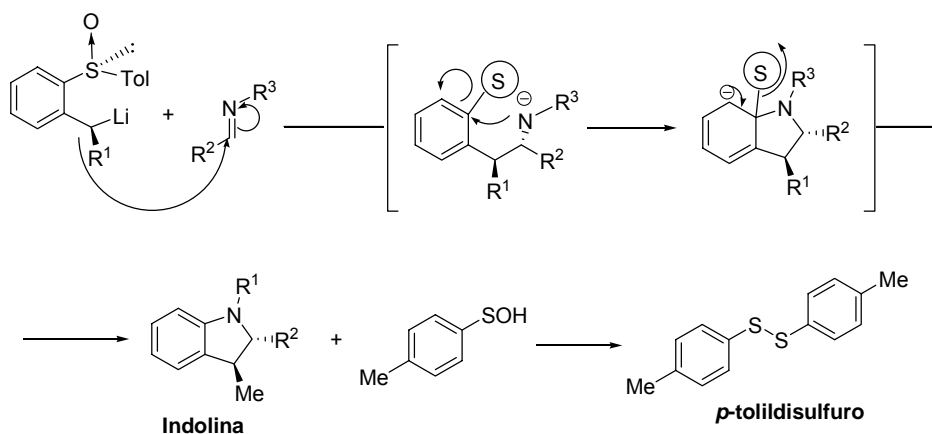
Respecto a este estudio podemos decir que se ha llevado a cabo la síntesis de *trans*-indolinas no fluoradas óptimamente puras mediante ciclación de los anti-aminosulfóxidos anteriormente sintetizados, de manera eficaz y en unos rendimientos muy buenos. También se ha comprobado la imposibilidad de ciclación de los isómeros sin, que a su vez están en equilibrio con los materiales de partida, facilitando de nuevo la aparición de las aminas anti, y con ello las *trans*-indolinas. Esto garantiza la síntesis diastereoselectiva de estas indolinas a partir de una mezcla diastereoisomérica en un proceso *tándem*.

4.4.3.- Estudio y propuesta de un modelo mecanístico

Entender como ocurre esta peculiar ciclación sería de gran interés dada la ausencia de antecedentes en la bibliografía. Algunos datos interesantes se han comentado ya en los apartados anteriores. Así, las reacciones transcurren mejor con KHMDS y aditivos que capturan el catión K⁺ (18-corona-6). Por otra parte, su efectividad está exclusivamente restringida a la estereoquímica *anti* de los precursores.

El mecanismo más sencillo posible que podemos imaginar para esta ciclación es una sustitución nucleófila aromática (S_NAr). La adición del carbanión a la imina para

genera los amiduros de los aminosulfóxidos correspondientes, cuyo nitrógeno cargado ataca al carbono que soporta el grupo sulfinilo, produciéndose el proceso de adición-eliminación típico de la sustitución nucleófila aromática. El grupo sulfinilo se elimina como ácido sulfénico, dando lugar a la indolina. El ácido sulfénico desproporciona a *p*-tolildisulfuro, que se aísla como producto de reacción (Esquema 4.15).¹⁶⁹



Esquema 4.15

Aunque no muy abundantes, existen algunas referencias donde se describe el comportamiento del grupo sulfinilo como grupo saliente en reacciones de S_NAr .¹⁷⁰ No obstante, en todos ellos el anillo está fuertemente desactivado, siendo esta desactivación la característica general de todas las reacciones de sustitución nucleófila aromática conocidas. Incluso cuando el grupo a sustituir es un buen grupo saliente como el F -¹⁷¹ los anillos han de estar empobrecidos en electrones por la acción de grupos atractores. Dado que el anillo donde tiene lugar el desplazamiento del grupo sulfinilo por el nitrógeno no puede considerarse fuertemente empobrecido de electrones (el grupo alquilo compensa parcialmente el efecto atractor de sulfinilo), resulta difícil de admitir que la reacción que nos ocupa, que tiene lugar en

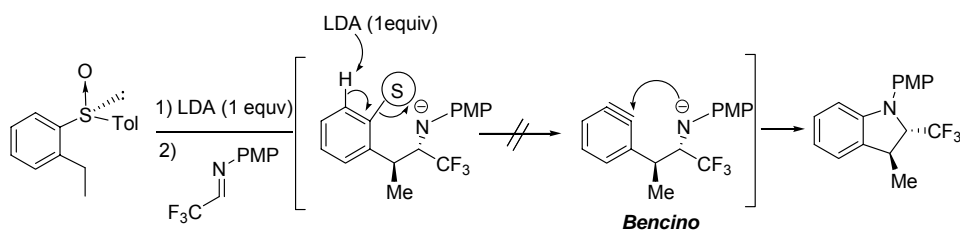
169. Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Nadir, U. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2844.

170. Véase por ejemplo: (a) Clayden, J.; Stimson, C. C.; Keenan, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1383. (b) Flemming, J. P.; Berr, M. B.; Brown, J. M. *Org. Bio. Chem.* **2008**, 6, 1215.

171. (a) Jawdosiuk, M.; Kmiotek-Skarzinska, I.; Czarnecka, E. *Pol. J. Chem.* **1978**, 52, 1837. (b) Fekner, T.; Gallucci, J.; Chan, M. K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4795. (c) Buttero, P. Del; Molter, G.; Papagni, A.; Pilati, T. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5259. (d) Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Bunton, C. A.; Faruk, N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7051. (e) Crowley, B. M.; Mori, Y.; McComas, Y. C. C.; Tang, D.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4310.

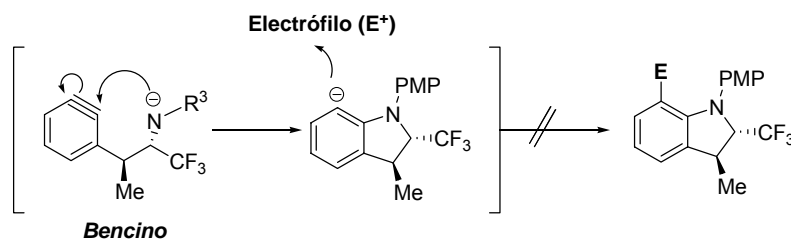
condiciones muy suaves, se una S_NAr . Esto hace pensar en la posibilidad de que la reacción pudiera transcurrir por otros mecanismos, como el de eliminación-adición a través de un intermedio *bencino*, o una ciclación radicalica.

La primera posibilidad fue descartada tras realizar la reacción de formación de la indolina fluorada mostrada en el esquema 4.16, empleando solo 1.5 eq. de LDA.¹⁷² Caso de estar implicado un intermedio *bencino*, serían necesarios 2 eq. de base, lo que evidentemente no es cierto dada la alta conversión obtenida en la transformación.



Esquema 4.16

Así mismo, un intermedio *bencino* que sufriera la adición del amiduro generaría un carbanión fenilo muy reactivo, que reaccionaría rápidamente con un electrófilo presente en el medio antes de su protonación en la hidrólisis final de la reacción (Esquema 4.17). Cuando se adicionó benzaldehído a la mezcla anterior no se obtuvo el producto de captura del hipotético anión, lo que confirmó que la reacción no transcurría por un mecanismo eliminación-adición.

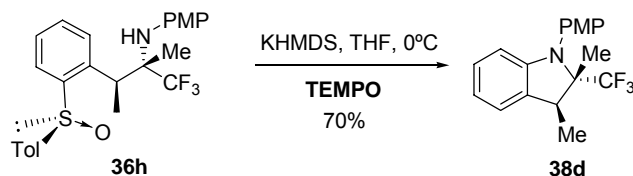


Esquema 4.17

Por otro lado, para comprobar la posible implicación de intermedios radicalicos, que justificarían esta ciclación, se realizó la reacción con KHMDS en presencia de

172. Estos ensayos se realizaron en el grupo de Santos Fusteros. Tesis Doctoral de Silvia Catalán, Universidad de Valencia. 2008.

TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina), eficaz inhibidor de radicales, de la amina fluorada **36h** (Esquema 4.18). Según puede observarse, la reacción tuvo lugar aislándose **38d** con un rendimiento análogo (70%) al obtenido en ausencia del aditivo. Un ensayo similar realizado con la amina **27'h** condujo a idénticos resultados. Esta ausencia de inhibición evidencia que un mecanismo radicalico es difícil que ocurra.



Esquema 4.18

Descartados los mecanismos alternativos volvimos a considerar la sustitución nucleófila aromática. Para evaluar el efecto de los sustituyentes se sintetizaron los arilsulfóxidos (S)-**46** y (S)-**47** con diferentes propiedades electrónicas (para su síntesis véase parte experimental) (Figura 4.8).

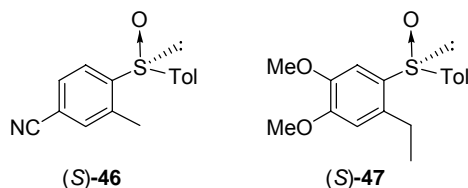
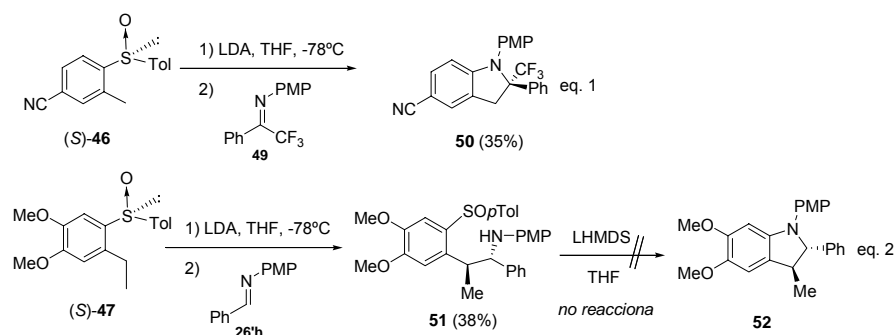


Figura 4.8

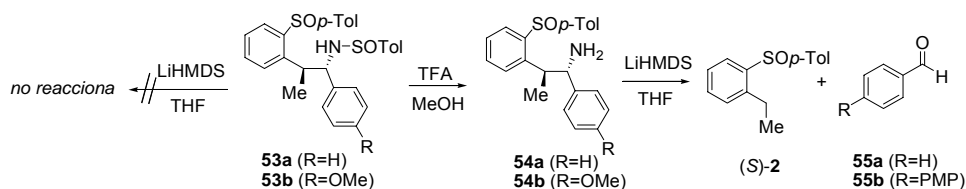
El sulfóxido (S)-**46**, con un anillo aromático mucho más activado, se hizo reaccionar con la cetimina **49** en un proceso tándem, observándose una reactividad mucho más pronunciada, ya que se obtuvo la indolina **50** a -78°C y en pocos minutos de reacción (Esquema 4.20, eq. 1). Si comparamos este resultado con el obtenido para la ciclación de la misma amina, pero carente del grupo CN- (entrada 9, Tabla 4.3), la influencia de los efectos electrónicos resulta evidente. Por otra parte, la reacción del sulfóxido (S)-**47** con la diarilimina **26'h** dio lugar al aminosulfóxido *anti* **51** totalmente diastereoselectivo (Esquema 4.20, eq. 2). El tratamiento de este aminosulfóxido, con el anillo muy rico en electrones, con LiHMDS a temperatura ambiente no produjo transformación alguna, recuperándose el material de partida prácticamente inalterado incluso a reflujo de THF durante tiempos largos de reacción.



Esquema 4.20

Sin duda, todos estos ensayos subrayan que el mecanismo más probable de esta ciclación sea una *sustitución nucleófila aromática* (adición-eliminación).

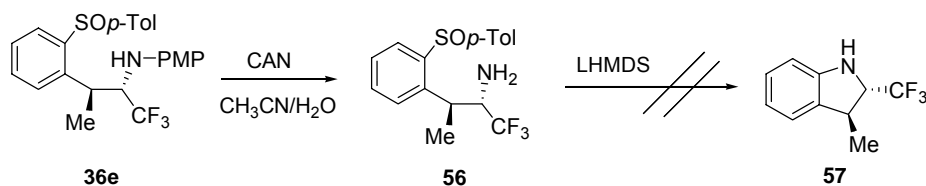
Por consiguiente, desde el punto de vista electrónico, las aminas no sustituidas, más nucleófilas que muchas anilinas (*N*-aril derivados) deberían favorecer la etapa de adición en la S_NAr , mientras las amidas de cualquier tipo deberían ser menos reactivas. Así, probamos las sulfonamidas *anti* 53a-b óptimamente puras (para su síntesis, ver capítulo 2) con objeto de conocer que efecto conllevaría un cambio en la sustitución del nitrógeno. De acuerdo con la predicción anterior no se observó nada del heterociclo cuando se adicionó LiHMDS durante 10 horas de reacción y sólo se pudo recuperar material de partida (Esquema 4.21). Este resultado está de acuerdo con la mayor estabilidad del anión nitrogenado y por lo tanto menor reactividad de un sulfonamida respecto de una anilina.



Esquema 4.21

La reacción de estas sulfonamidas con TFA en metanol dio lugar a las aminas primarias 54a-b, tal y como se optimizó para sus homólogas *terc*-aminas en el capítulo 2 (Esquema 4.21). Como hemos indicado antes la nucleofilia de estas

aminas es mayor que la de las anilinas anteriormente estudiadas, debido a la imposibilidad de deslocalización del par no compartido del nitrógeno y a que poseen menos impedimento estérico, lo que las deberían hacer más reactivas respecto a la sustitución nucleófila aromática. No obstante, estas aminas tampoco proporcionaron resultados satisfactorios cuando reaccionaron en las mismas condiciones que las anteriores, produciéndose retroadición, lo que proporcionó el sulfóxido (**S**)-**2** y los aldehídos **55a-b**, provenientes de la hidrólisis de las iminas de amoniaco (Esquema 4.21). También realizamos esta prueba con la amina primaria fluorada **56**, derivada de la desprotección oxidativa con CAN de la PMP-amina **36e** (Esquema 4.22). Desafortunadamente, tampoco se observó la formación de la indolina **57** en su reacción con LiHMDS después de varias horas a 70°C.



Esquema 4.22

Estos resultados sugieren otra limitación para esta reacción, que está directamente relacionada con el mecanismo de la misma: *sólo los derivados N-arílicos son capaces de sufrir la ciclación intramolecular.*

Todas estas características: a) la influencia electrónica encontrada en la Tabla 4.4, donde los anillos ricos en electrones eran mucho más reactivos que los pobres; b) la necesidad determinante de un grupo N-arilo en el átomo de nitrógeno; y c) la restricción estereoquímica respecto a que sólo los isómeros *anti* reaccionan, hacen pensar que una interacción estabilizante en el estado de transición, protagonizada por los anillos aromáticos, debe ser la responsable de la facilidad con que transcurren la sustitución nucleófila aromática en este sistema.

Con todos estos datos experimentales, proponemos un modelo de doble apilamiento de anillos (doble π - π -stacking) como posible explicación para esta peculiar S_NAr (Figura 4.9). Esta hipótesis se fundamenta en la diferencia de densidades electrónicas de los anillos aromáticos implicados. El grupo *orto*-sulfinilo desactiva los dos anillos que le contienen (**A** y **B** en la figura 4.9) pudiendo actuar como aceptores en interacciones π - π -stacking. Por las contrario, la anilina (**C** en figura 4.9), en especial cuando está formado el amiduro, está enriquecido en electrones. Lo mismo sucede con el anillo **D** cuando está sustituido por grupos

donadores como el $-\text{OMe}$. De esta manera, podemos plantear un estado de transición donde una interacción favorable se produzca entre estos los anillos **A** y **B**, y otra entre los anillos **B** y **D**, en ambos casos con propiedades electrónicas complementarias (donor-aceptor) (**ET1**, Figura 4.9), favoreciendo una sustitución nucleófila aromática en un anillo poco desactivado en el que actúa como grupo saliente el sulfinilo, a pesar de su moderada capacidad como tal. Esto explica la necesidad de tener aminas *N*-arílicas y que los anillos con grupos dadores de electrones sean mucho más reactivos (Tabla 4.4). La segunda interacción $\pi-\pi$ -stacking, la que se puede producir entre los anillos **B** y **D**, justificaría la relación entre la selectividad del proceso y de la estereoquímica, debido a que dicho apilamiento sólo es posible en los isómeros *anti* (comparar **ET1** y **ET2** en figura 4.9). Por ello, el estado de transición de las aminas *sin* es energéticamente más desfavorable, lo que favorece la competencia de la retroadición.

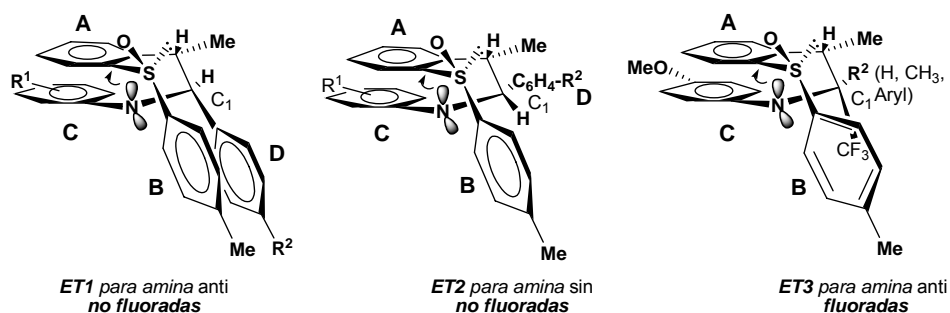
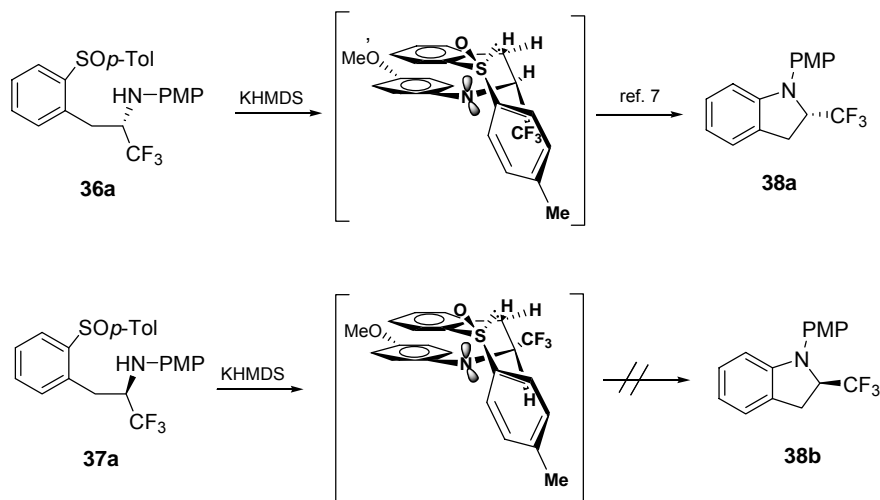


Figura 4.9

Para entender que ocurre con las aminas *anti* fluoradas se propone un estado de transición similar (**ET3**, Figura 4.9). La primera interacción se deduce estabilizante de igual modo que en las aminas no fluoradas, pero ahora el anillo **D** ha sido sustituido por un grupo CF_3 -, que interaccionará con el anillo **C**. De acuerdo con los cálculos teóricos, efectuados por Uneyama y col.¹⁷³, la interacción electrostática de esta función fluorada con grupos arílicos es repulsiva si el anillo es rico en electrones pero, por el contrario, puede ser estabilizante si el anillo es deficiente en carga, como sucede en nuestro caso (**ET3**, Figura 4.9). Con estas aminas fluoradas no pudimos constatar el efecto de la estereoquímica, debido a que únicamente se obtiene el isómero *anti* de forma totalmente diastereoselectiva en las reacciones de los *orto*-sulfinil bencilcarbaniones con las iminas fluoradas (ver Tabla 4.1, entradas 5-15). No obstante, se pudo verificar de forma indirecta con los diastereoisómeros de las aminas fluoradas resultantes de la reacción del sulfóxido más simple (*S*)-**1** (Esquema 4.23).

173. Katagiri, T.; Yamaji, S.; Handa, M.; Irie, M.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **2001**, 2054.

Sólo la amina con configuración S **36a** sufrió la ciclación en las condiciones estándar demostrando, que la interacción Aril/ CF_3 estabilizante, también es sensible a la estereoquímica del sustrato utilizado (Esquema 4.23).



Esquema 4.23

Finalmente, hemos comprobado que las aminas no fluoradas sin sustitución en posición bencílica no sufrieron la sustitución nucleófila aromática en varias condiciones ensayadas. Pensamos que existe un claro efecto de Thorpe-Ingold necesario para que todas estas interacciones de los estados de transición tengan lugar de forma adecuada. Con las aminas fluoradas si se consiguió la ciclación en las condiciones estándar (Esquema 4.23), lo que manifiesta que la interacción electrostática *p*-tolilo/ CF_3 estabiliza más el estado de transición que la π - π -stacking *p*-tolilo/arilo de las no fluoradas, de ahí los resultados obtenidos.

*Por lo tanto podemos decir que hemos desarrollado un nuevo método para preparar trans-indolinas fluoradas y no fluoradas enantioméricamente puras con dos centros quirales, partiendo de los aminosulfóxidos correspondientes con LiHMDS or KHMDS. Después de diferentes pruebas mecanísticas llegamos a la conclusión de que la ciclación se trata de una inusual sustitución nucleófila aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) sobre un anillo poco desactivado y en condiciones muy suaves de reacción. Con todos los datos experimentales hemos planteado un estado de transición donde interacciones *p*-tolilo/ CF_3 o doble π - π -stacking están implicados.*

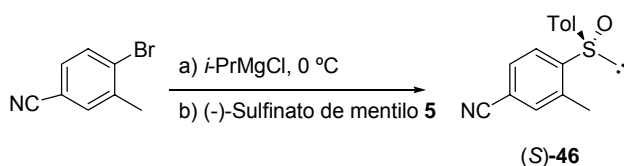
4.5. PARTE EXPERIMENTAL

4.5.1. Técnicas y métodos generales

Se utilizaron las técnicas y métodos generales descritos en el capítulo 2 (epígrafe 2.5.2 y 2.5.2). La síntesis de los sulfóxidos (S)-1 y (S)-2 está referida en el capítulo 2. Las iminas fluoradas LXII utilizadas en este capítulo han sido proporcionadas por el grupo de investigación del Prof. Santos Fusteros, por ello no se describen en esta tesis doctoral. Los sulfóxidos (S)-41, (S)-42, (S)-43 han sido sintetizados siguiendo procedimientos descritos en la literatura.¹⁷⁴

4.5.2 Síntesis de los sulfóxidos (S)-46 y (S)-47

A) Síntesis de (S)-46¹⁷⁵



Sobre una disolución del bromuro arílico (500 mg, 2.5 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón se añade una disolución de *i*-PrMgCl•LiCl (2.5 mmol, 1M in THF). La mezcla de reacción de deja evolucionar a temperatura ambiente. Una vez transcurridas 3 h se añade una solución de (S)-*p*-toluensulfinato de mentilo (500 mg, 1.7 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C. Después de 3 h a esta temperatura la reacción se hidroliza (10 mL de una disolución de NH₄Cl sat.), se extrae (Et₂O, 3x10 mL) y se elimina el disolvente a presión reducida. La bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente 4:1 hexano: acetato de etilo obteniéndose el sulfóxido como un sólido blanco.

Rendimiento: 20%

[α]_D²⁰: +1.7 (c 0.98, CHCl₃).

P.f.: 80-82°C.

174. García-Ruano, J. L.; Alemán, J.; Aranda, M.; J. Arévalo, M.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 19.

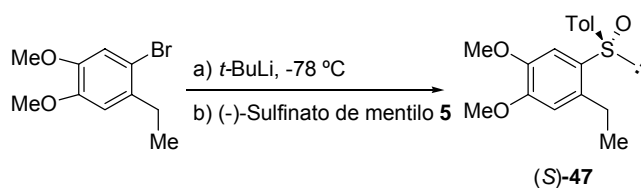
175. Knochel, P.; del Amo, V.; Dubbaka, S.; Krasovskiy, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7838.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 8.19 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=1.1$ Hz, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 148.8, 142.8, 139.8, 136.3, 133.9, 130.6, 130.3, 126.4, 124.7, 117.9, 114.3, 21.4, 18.4.

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ONS}$: 255.0718; encontrado: 255.0722.

B) Síntesis de (S)-47



Sobre una disolución del bromuro arílico (610 mg, 2.5 mmol) en THF (7 mL) a -78°C bajo atmósfera de argón se añade una disolución de $t\text{-BuLi}$ en 1M THF (2.5 mmol). Transcurrida 1 h se añade una solución de (S)-*p*-toluensulfinato de mentilo (500 mg, 1.7 mmol) en THF (5 mL) a -78°C . Después de 3 h la reacción se hidroliza (10 mL de una disolución de NH_4Cl sat.), se extrae (Et_2O , 3x10 mL) y el disolvente se elimina a presión reducida. La bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente 4:1 hexano: acetato de etilo.

Rendimiento: 40%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -23.6 (c 0.90, CHCl_3).

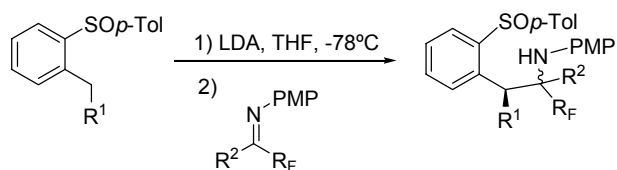
P.f.: $72\text{--}74^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 151.4, 148.3, 142.6, 141.4, 135.4, 133.4, 129.8, 125.6, 111.4, 107.1, 56.9, 55.9, 24.6, 21.3, 15.4.

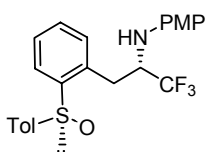
EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$: 305.1211; encontrado: 305.1209.

4.5.3. Método general para la adición de *orto*-sulfinilcarbaniones a las iminas fluoradas CLXII



Sobre una disolución de LDA, formada a partir de *n*-BuLi (0.6 mmol, 2.3 M en hexano) y Pr_2NH (0.9 mmol) en 2 mL de THF a 0 °C y enfriada después de 15 min. a -78 °C, se añade una disolución del sulfóxido (0.50 mmol) en THF (2 mL). Transcurridos 15 min. se añade la correspondiente *N*-arilimina fluorada (0.55 mmol) en 1 mL de THF a -78 °C. Cuando la reacción se completa, controlada por TLC, la mezcla se hidroliza (1 mL de H_2O), se extrae (3x10 mL Et_2O), se lava (2x10 mL NaCl sat.), se seca (MgSO_4) y el disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

N-((2*S*)-1,1,1-Trifluoro-3-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-il-4-metoxibenzamina (36a)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-1 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:6.

Rendimiento: 51%

$[\alpha]_D^{20}$: -35.5 (c 1.00, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.71-7.74 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.19 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.55 (bs, 1 H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=11.3$ Hz, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

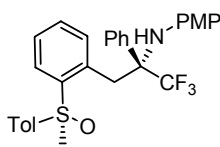
$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 152.6, 143.2, 141.3, 141.1, 140.9, 136.6, 132.0, 131.7, 130.0, 128.9 (q, $J_{\text{CF}}=292.0$ Hz), 128.0, 127.8, 125.2, 114.6, 58.7 (q, $J_{\text{CF}}=29.0$ Hz), 55.6, 30.4, 21.2.

^{19}F -NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): -76.1 (d, $J_{\text{FH}}=6.2$ Hz, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 433.1323; encontrado: 433.1329.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: C, 63.73; H, 5.12; N, 3.23; S, 7.40. Encontrado: C, 63.08; H, 5.23; N, 3.40; S, 7.23.

***N*-(2*R*)-1,1,1-Trifluoro-2-fenil-3-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-il-4-metoxibenzamina (36c)**



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-1 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:6.

Rendimiento: 60%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +30.4 (*c* 1.0, CHCl_3).

P.f.: 74-76°C.

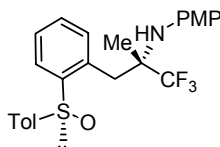
^1H -NMR (300 MHz): 7.75 (dd, $J=1.3$ Hz, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 8H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.09 (ddd, $J=1.3$ Hz, $J=7.6$ Hz, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.43-6.49 (m, 3H), 5.93 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.80 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): 152.2, 143.9, 140.8, 140.8, 139.0, 135.3, 135.0, 134.5, 130.9, 129.9, 129.0, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5 (q, $J_{\text{CF}}=294.5$ Hz), 127.5, 124.5, 117.7, 113.6, 67.6 (q, $J_{\text{CF}}=24.2$ Hz), 55.5, 39.3, 21.3.

^{19}F -NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): -67.4 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 509.1636; encontrado: 509.1622.

***N*-(2*S*)-1,1,1-Trifluoro-2-metil-3-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-il-4-metoxibenzamina (36d)**



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-1 y la imina imina fluorada correspondiente. El

producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:6.

Rendimiento: 77%

$[\alpha]_D^{20}$: +42.0 (c 1.00, CHCl_3).

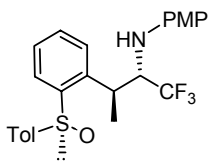
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.84-7.87 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 5H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.71 (s, 4H), 3.83 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 18.3 (q, $J_{\text{CF}}=2.8$ Hz), 21.3, 34.6, 55.7, 62.2 (q, $J_{\text{CF}}=28.4$ Hz), 114.0, 114.5, 125.0, 126.4 (q, $J_{\text{CF}}=284.8$ Hz), 127.3, 128.0, 128.3, 128.7, 129.9, 132.1, 141.2, 141.3, 141.6, 141.7, 144.0, 152.2

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -71.6 (m, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 447.1480; encontrado: 447.1472.

***N*-(2*S*,3*S*)-1,1,1-Trifluoro-3-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butan-2-il-4-metoxibenzamine (36e)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:6.

Rendimiento: 77%

$[\alpha]_D^{20}$: -36.7 (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.74-7.77 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 7H), 6.50 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.16 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.25 (bs, 1H), 3.62-3.79 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.84-0.88 (m, 3H).

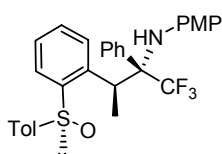
$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 152.2, 144.0, 141.7, 141.6, 141.3, 141.2, 132.1, 129.9, 128.7, 128.3, 128.0, 127.3, 126.4 (q, $J_{\text{CF}}=284.8$ Hz), 125.0, 114.5, 114.0, 62.2 (q, $J_{\text{CF}}=28.4$ Hz), 55.7, 34.6, 21.3, 18.3 (q, $J_{\text{CF}}=2.8$ Hz).

^{19}F -NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): -78.2 (s, 3F) ppm.

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 447.1480; encontrado: 447.1487.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: C, 64.41; H, 5.41; N, 3.13; S, 7.17. Encontrado: C, 64.04; H, 5.43; N, 3.37; S, 6.69.

***N*-(2*R*,3*S*)-1,1,1-Trifluoro-2-fenil-3-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]phenyl}butan-2-il-4-metoxibenzamina (36g)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-2 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:6.

Rendimiento: 69%

$[\alpha]_D^{20}$: +49.9 (*c* 1.0, CHCl_3).

P.f.: 70-72°C.

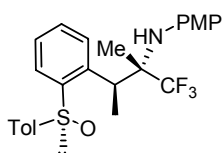
^1H -NMR (300 MHz): 7.71 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 7H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.12 (ddd, $J=1.5$ Hz, $J=7.8$ Hz, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.39-6.41 (m, 1H), 6.43 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.03 (dd, $J=1.1$ Hz, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.56 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): 151.9, 143.0, 141.9, 140.9, 140.5, 139.6, 132.7, 131.9, 131.4, 129.9, 129.7, 128.4, 127.3, 127.3 (q, $J_{\text{CF}}=218.5$ Hz), 126.9, 124.3, 117.6, 113.4, 69.7 (q, $J_{\text{CF}}=23.9$ Hz), 55.5, 39.2, 21.3, 16.8.

^{19}F -NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): -64.5 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 523.1793; encontrado: 523.1798.

***N*-(2*S*,3*S*)-1,1,1-Trifluoro-2-metil-3-{2-[(*S*)-*p*-tolylsulfoxide]phenyl}butan-2-il)-4-metoxibenzamina (36h)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión

derivado de (S)-2 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:6.

Rendimiento: 86%

$[\alpha]_D^{20}$: +22.5 (c 1.0, CHCl_3).

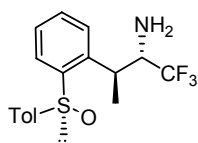
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.71 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.59 (bs, 1H), 4.12 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.00 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 154.7, 144.0, 143.5, 140.7, 140.6, 137.4, 131.9, 130.1, 129.6, 129.4, 128.1 (q, $J_{\text{CF}}=291.0$ Hz), 127.4, 124.8, 124.3, 113.4, 63.4 (q, $J_{\text{CF}}=23.6$ Hz), 55.3, 37.8, 21.2, 16.3, 14.3.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -75.0 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 461.1336; encontrado: 461.1345.

N-((SS,2S,3S)-1,1,1-Trifluoro-3-(2-(p-tolylsulfoxide)phenyl)butan-2-yl)-4-amine (56)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general descrito en el epígrafe 3.4.4. (Capítulo 3), utilizando la PMP-amina 36e. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:6.

Rendimiento: 72%

$[\alpha]_D^{20}$: -19.3 (c 1.1, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44-7.19 (m, 7H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.25-3.24 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.12 (m, 3H).

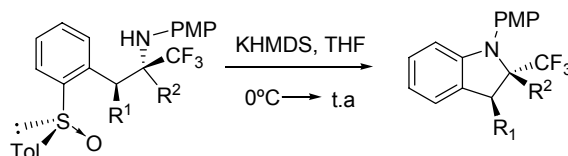
$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 143.7, 142.9, 141.5, 141.4, 132.2, 129.9, 127.7, 127.3, 127.2, 125.7, 58.5 (q, $J_{\text{CF}}=28.4$ Hz), 35.3, 29.7, 21.3, 19.4.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -73.6 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NOS}$: 342.1130; encontrado: 542.1139.

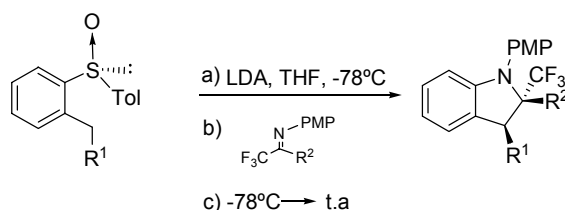
4.5.4 Método general para la síntesis de indolinas fluoradas **38**

A) Proceso por etapas

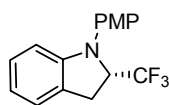


Sobre una disolución del aminosulfóxido fluorado quiral correspondiente **36** (0.2 mmol) en THF (0.1 M) a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se adiciona una disolución de KHMDS 0.5 M en tolueno (0.3 mmol) dejando subir posteriormente la temperatura del baño hasta alcanzar temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se llevó a cabo sin problemas por cromatografía en capa fina (CCF). Cuando la reacción ha terminado, la mezcla se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y finalmente se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. La indolina fluorada **38** se obtuvo tras una purificación por columna *flash* en sílica gel (eluyente y rendimiento indicados en cada caso).

B) Proceso *tándem*



Una disolución del sulfóxido correspondiente (0.5 mmol) en THF (2 mL) se adiciona sobre otra disolución preparada de LDA [*n*-butil litio (0.8 mmol), diisopropilamina (0.9 mmol)] también en THF (2 mL) a -78 °C y en condiciones inertes. Después de 30 min., se añade la imina fluorada (0.6 mmol) disuelta en THF (2 mL) a esa misma temperatura, haciéndola resbalar por las paredes del matraz. Cuando ha desaparecido el sulfóxido de partida (seguimiento por TLC), se quita el baño frío y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Se hidroliza el crudo con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Tras secar con Na_2SO_4 anhidro y concentrar la mezcla a sequedad, se obtiene un residuo aceitoso que debe purificarse como se indicó anteriormente.

(S)-1-(4-Metoxifenil)-2-(trifluorometil)indolina (38a)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso por etapas: 64%. Proceso tándem: 61%.

$[\alpha]_D^{20}$: -29.3 (c 1.0, CHCl₃).

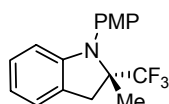
P.f.: 86-88°C.

¹H-NMR (300 MHz): 7.21-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.78 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.42-4.54 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (dd, $J=10.5$ Hz, $J=16.6$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J=6.5$ Hz, $J=16.5$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 157.6, 150.9, 137.7, 127.7, 127.1, 126.8, 125.6 (q, $J_{CF}=281.0$ Hz), 124.4, 119.6, 114.8, 109.9, 66.3 (q, $J_{CF}=30.2$ Hz), 55.4, 30.2 (q, $J_{CF}=2.1$ Hz).

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -76.2 (d, $J_{FH}=6.5$ Hz, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₆H₁₄F₃NO: 293.1027; encontrado: 293.1031.

(S)-1-(4-Metoxifenil)-2-metil-2-(trifluorometil)indolina (38c)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-1 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso por etapas: 67%. Proceso tándem: 61%.

$[\alpha]_D^{20}$: +4.4 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 46-48°C.

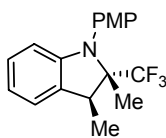
¹H-NMR (300 MHz): 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J=0.7$ Hz, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7.7$ Hz, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.70 (ddd, $J=1.0$ Hz, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 158.5, 151.5, 133.0, 127.7, 126.9 (q, $J_{CF}=284.9$ Hz), 125.0, 124.1, 118.4, 114.5, 108.5, 69.3 (q, $J_{CF}=27.3$ Hz), 55.4, 38.9, 19.9.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -78.9 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₇H₁₆F₃NO: 307.1183; encontrado: 307.1188.

(2S,3S)-1-(4-Metoxifenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)indolina (38d)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso por etapas: 71%. Proceso tandem: 70%.

[α]_D²⁰: +7.7 (c 1.1, CHCl₃).

P.f.: 32-34°C.

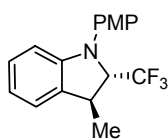
¹H-NMR (300 MHz): 7.20 (bs, 2H), 7.09 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7.7$ Hz, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.73 (dt, $J=0.8$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 158.5, 150.3, 133.3, 131.1, 127.8, 127.3 (q, $J_{CF}=283.6$ Hz), 123.1, 118.5, 114.4, 108.6, 73.0 (q, $J_{CF}=26.2$ Hz), 55.4, 40.8, 15.6, 13.6.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -78.5 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₈H₁₉F₃NO: 322.1418; encontrado: 322.1487.

(2S,3S)-1-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-(trifluorometil)indolina (38e)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso por etapas: 66%. Proceso tándem: 61%.

$[\alpha]_D^{20}$: -10.6 (c 1.0, CHCl₃).

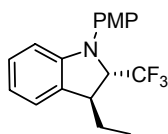
¹H-NMR (300 MHz): 7.21-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=7.6$ Hz, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 6.82 (dt, $J=0.8$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.01 (dt, $J=6.6$ Hz, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (dt, $J=7.0$ Hz, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 157.7, 150.3, 138.0, 132.4, 127.9, 127.3, 125.7 (q, $J_{CF}=279.3$ Hz), 123.4, 119.7, 114.8, 110.0, 74.2 (q, $J_{CF}=28.1$ Hz), 55.4, 37.8, 21.4.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -75.7 (d, $J=6.9$ Hz, 3F) ppm

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₇H₁₆F₃NO: 307.1184.; encontrado: 307.1174.

(2S,3S)-3-Etil-1-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)indolina (38f)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**41** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso tándem: 61%.

$[\alpha]_D^{20}$: -1.5 (c 1.0, CHCl₃).

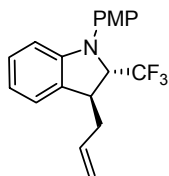
¹H-NMR (300 MHz): 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.73 (ddd, $J=1.0$ Hz, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.95 (dq, $J=3.7$ Hz, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.60-1.78 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 157.2, 149.7, 138.5, 131.6, 127.9, 126.1, 125.7 (q, $J_{CF}=281.6$ Hz), 124.1, 119.8, 114.7, 110.7, 71.3 (q, $J_{CF}=29.3$ Hz), 55.4, 44.4, 29.0, 10.5.

^{19}F -NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): -76.8 (d, $J_{\text{FH}}=7.0$ Hz, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$: 321.1340; encontrado: 321.1348.

(-)-(2S,3S)-3-Allyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)indoline (38g)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**42y** la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso tándem: 60%.

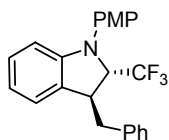
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -27.6 (c 1.0, CHCl_3).

^1H -NMR (300 MHz): 7.19-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=7.7$ Hz, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.81 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.66-5.80 (m, 1H), 5.14 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.13 (dq, $J=4.0$ Hz, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=6.6$ Hz, $J=6.6$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): 157.3, 150.0, 138.1, 134.4, 130.6, 128.0, 126.5, 125.7 (q, $J_{\text{CF}}=282.2$ Hz), 124.0, 119.7, 118.5, 114.7, 110.3, 70.5 (q, $J_{\text{CF}}=29.2$ Hz), 55.4, 42.4, 40.2.

^{19}F -NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): -96.1 (s, 3F).

(2S,3S)-3-Bencil-1-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)indolina (38h)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**43** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido naranja tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso tándem: 71%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4.8 (c 0.5, CHCl_3).

P.f.: 52-54°C.

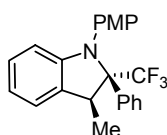
¹H-NMR (300 MHz): 7.16 (d, *J*=3.3 Hz, 2H), 6.91-7.00 (m, 4H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.83 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.38 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.99 (dq, *J*=4.0 Hz, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68-3.70 (m, 1H), 2.99 (dd, *J*=6.6 Hz, *J*=14.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*=7.3 Hz, *J*=14.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 147.1, 141.0, 140.8, 139.9, 137.9, 137.1, 131.5, 129.7, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 126.2 (q, *J*_{CF}=276.0 Hz), 126.1, 125.7, 61.3 (q, *J*_{CF}=32.1 Hz), 55.3, 25.3, 21.3, 19.5.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -75.7 (d, *J*_{FH}=4.0 Hz, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₃H₂₀F₃NO: 383.1497; encontrado: 383.1490.

(2R,3S)-1-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-fenil-2-(trifluorometil)indolina (38i)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**2** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso por etapas: 83%. Proceso tándem: 51%.

[α]_D²⁰: +28.8 (c 1.0, CHCl₃).

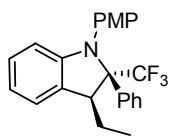
P.f.: 155-157°C.

¹H-NMR (300 MHz): 7.43-7.46 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.02-7.09 (m, 4H), 6.74-6.78 (m, 3H), 6.43 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 0.96 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 157.4, 150.7, 135.1, 132.8, 129.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 126.7 (q, *J*_{CF}=286.2 Hz), 123.4, 118.7, 114.2, 106.0, 80.1 (q, *J*_{CF}=25.5 Hz), 55.2, 44.2, 15.4.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -69.0 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₃H₂₀F₃NO: 383.1467; encontrado: 383.1509.

(2*R*,3*S*)-3-Etil-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-2-(trifluorometil)indolina (38j)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfonilcarbani3n derivado de (*S*)-**41** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso tándem: 35%.

$[\alpha]_D^{20}$: +16.7 (*c* 1.0, CHCl₃).

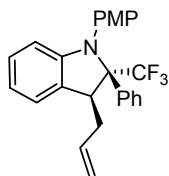
P.f.: 110-112°C.

¹H-NMR (300 MHz): 7.46-7.48 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.26 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.8 Hz, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 6.71-6.76 (m, 3H), 6.34 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.92 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.43-1.58 (m, 1H), 1.25-1.39 (m, 1H), 0.94 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 13.4, 25.5, 51.0, 55.2, 79.8 (q, *J*_{CF}=25.8 Hz), 106.3, 114.2, 118.0, 123.9, 126.6 (q, *J*_{CF}=286.8 Hz), 127.9, 128.3, 129.2, 129.6, 132.9, 135.4, 151.0, 157.6

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -69.3 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₄H₂₂F₃NO: 397.1653; encontrado: 397.1650.

(+)-(2*R*,3*S*)-3-Allyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-fenyl-2-(trifluorometil)indoline (38k)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfonilcarbani3n derivado de (*S*)-**42** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso tándem: 46%.

$[\alpha]_D^{20}$: +16.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

P.f.: 113-115°C.

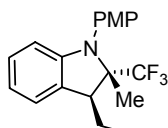
¹H-NMR (300 MHz): 7.44-7.47 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.28 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=7.7$ Hz, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J=7.0$ Hz, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.77-5.90 (m, 1H), 5.00 (dd, $J=1.0$ Hz, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J=5.0$ Hz, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.97-2.15 (m, 2H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 157.6, 151.0, 136.7, 135.2, 132.7, 129.0, 128.9, 128.4, 128.1, 126.6 (q, $J_{CF}=286.6$ Hz), 124.4, 118.0, 116.5, 114.2, 106.2, 79.6 (q, $J_{CF}=25.5$ Hz), 55.2, 48.3, 36.8.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -69.3 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₅H₂₂F₃NO: 409.1653; encontrado: 409.1664.

(2R,3S)-3-Etil-1-(4-metoxifenil)-2-metil-2-(trifluorometil)indolina (38I)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**41** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso tándem: 40%.

[α]_D²⁰: +16.1 (c 1.0, CHCl₃).

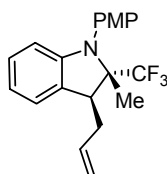
¹H-NMR (300 MHz): 7.19 (bs, 2H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.72 (ddd, $J=1.0$ Hz, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (dd, $J=5.4$ Hz, $J=8.3$ Hz, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 12.2, 14.1, 24.5, 47.2, 55.4, 72.2 (q, $J_{CF}=25.5$ Hz), 108.5, 114.4, 118.1, 124.2, 127.3 (q, $J_{CF}=287.5$ Hz), 127.7, 130.5, 133.3, 150.5, 158.3.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -79.5 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₉H₂₀F₃NO: 322.1418; encontrado: 322.1387.

(2S,3S)-3-Alil-1-(4-metoxifenil)-2-metil-2-(trifluorometil)indolina (38m)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbani3n derivado de (S)-**42** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificaci3n en columna cromatogr3fica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso por etapas: 60%. Proceso t3ndem: 42%.

$[\alpha]_D^{20}$: +2.47 (c 1.0, CHCl_3).

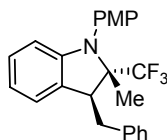
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.18 (bs, 2H), 7.19 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.69 (ddd, $J=1.0$ Hz, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.87-6.00 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 5.13 (dd, $J=1.3$ Hz, $J=1.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (dd, $J=5.6$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.44 (ddd, $J=7.8$ Hz, $J=7.8$ Hz, $J=14.5$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 158.5, 150.5, 136.3, 133.1, 129.8, 127.9, 127.2 (q, $J_{\text{CF}}=287.0$ Hz), 124.3, 118.2, 117.3, 114.5, 108.5, 72.4 (q, $J_{\text{CF}}=25.8$ Hz), 55.4, 45.1, 36.1, 14.3.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -79.4 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}$: 347.1497; encontrado: 347.1498.

(2S,3S)-3-Bencil-1-(4-metoxifenil)-2-metil-2-(trifluorometil)indolina (38n)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbani3n derivado de (S)-**43** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificaci3n en columna cromatogr3fica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso t3ndem: 55%.

$[\alpha]_D^{20}$: -7.6 (c 0.55, CHCl_3).

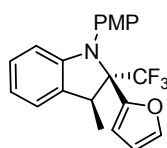
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.38-7.54 (m, 7H), 7.06-7.10 (m, 3H), 6.63 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.97-4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=3.1$ Hz, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 158.5, 150.4, 138.9, 133.2, 129.6, 129.4, 128.7, 128.5, 127.8, 127.4 (q, J_{CF} =276.8 Hz), 126.5, 124.6, 117.9, 114.5, 108.5, 72.5 (q, J_{CF} =30.1 Hz), 55.4, 46.8, 37.8, 30.3, 14.7.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -78.7 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₄H₂₂F₃NO: 397.1646; encontrado: 397.1653.

(2R,3S)-2-(Furan-2-il)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-(trifluoromethyl)indoline (38o)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: Proceso tándem: 60%.

[α]_D²⁰: -22.4 (c 0.98, CHCl₃).

P.f.: 114-116°C.

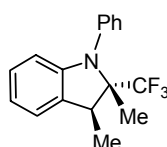
¹H-NMR (300 MHz): 7.38-7.39, (m, 1H), 7.11 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J =7.7 Hz, J =7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J =8.6 Hz, 2H), 6.78-6.83 (m, 3H), 6.32-6.34 (m, 2H), 6.16 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.08 (q, J =7.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.22 (d, J =7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 158.4, 150.9, 148.1, 141.8, 132.9, 130.5, 129.9, 127.8, 125.8 (q, J_{CF} =284.0 Hz), 122.5, 118.4, 114.3, 110.7 (q, J_{CF} =2.4 Hz), 110.3, 107.1, 77.8 (q, J_{CF} =31.0 Hz), 55.2, 43.9, 14.5.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -72.5 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₁H₁₈F₃NO₂: 373.1289; encontrado: 373.1293.

(2S,3S)-2,3-Dimetil-1-fenil-2-(trifluorometil)indolina (44a)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras

purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: 50%.

$[\alpha]_D^{20}$: -2.2 (c 0.9, CHCl_3).

P.f.: 52-54°C.

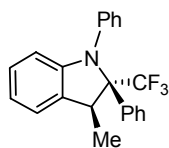
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.38-7.44 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.12 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $^1J=7.7$ Hz, $^2J=7.7$ Hz, 1H), 6.78 (ddd, $^1J=0.8$ Hz, $^2J=7.4$ Hz, $^3J=7.4$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.68 (c, $J=7$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 149.8, 141.0, 131.7, 129.3, 127.8, 127.2 (c, $^1J_{\text{CF}}=285.3$ Hz), 127.0, 123.2, 118.9, 109.0, 72.9 (c, $^2J_{\text{CF}}=26.0$ Hz), 41.0, 15.9, 13.8.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -78.7 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}$: 291.1235; encontrado: 291.1243.

(2R,3S)-3-Metil-1,2-difenil-2-(trifluorometil)indolina (44b)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: 46%.

$[\alpha]_D^{20}$: +47.5 (c 1.2, CHCl_3).

P.f.: 111-113°C.

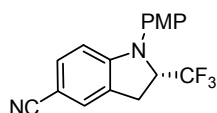
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.41-7.46 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.21 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 5H), 6.79 (ddd, $^1J=0.9$ Hz, $^2J=7.4$ Hz, $^3J=7.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.21 (c, $J=7.0$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 149.7, 140.3, 135.0, 130.0, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 126.0, 126.7 (c, $^1J_{\text{CF}}=286.4$ Hz), 125.3, 124.8, 123.6, 118.8, 106.5, 80.2 (c, $^2J_{\text{CF}}=25.8$ Hz), 44.5, 15.3.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -68.6 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₂H₁₈F₃N: 353.1392; encontrado: 353.1375.

(S)-1-(4-Metoxifenil)-2-metil-2-(trifluorometil)indolina-5-carbonitrilo (50)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-**46** y la imina fluorada correspondiente. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40.

Rendimiento: 45%.

[α]_D²⁰: -22.4 (c 0.98, CHCl₃).

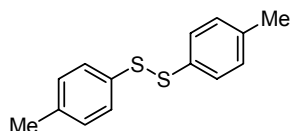
¹H-NMR (300 MHz): 7.38-7.54 (m, 7H), 7.06-7.10 (m, 3H), 6.63 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.97-4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (dd, *J*=4.8 Hz, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J*=3.1 Hz, *J*=10.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 159.3, 154.9, 133.6, 130.5, 127.5, 126.3 (q, *J*_{CF}=285.5 Hz), 125.7, 120.3, 114.9, 107.7, 100.2, 70.0 (q, *J*_{CF}=27.6 Hz), 55.4, 38.0, 20.2.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -79.0 (s, 3F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₁H₁₈F₃NO₂: 373.1289; encontrado: 373.1293.

(S)-1-(4-Metoxifenil)-2-metil-2-(trifluorometil)indolina-5-carbonitrilo (39)



Se obtiene como producto de reacción en la síntesis de indolinas fluoradas y no fluoradas. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:40, para indolinas fluoradas y, hexano, para las no fluoradas.

Rendimiento: variable para cada caso particular.

¹H-NMR (300 MHz): 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.10 (d, *J*= 8.0 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H).

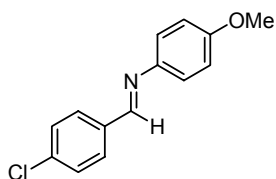
¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 137.4, 133.9, 129.8, 128.5, 21.0.

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₄H₁₄S₂: 246.0537; encontrado: 246.0538.

4.5.5. Método general para la síntesis de las diarilaldiminas¹³²

Las diarilaldiminas se obtuvieron siguiendo el método general del epígrafe **3.4.2**, Capítulo 3.

(*E*)-4-Cloro-*N*-(4-metoxibenciliden)benzamine (58a)



Se prepara siguiendo el método general empleando *p*-anisidina, 4-clorobenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente se obtiene como un sólido blanco.

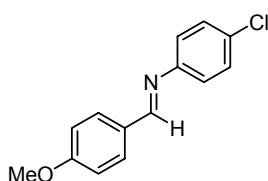
Rendimiento: 97%.

P.f.: 125-127 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 162.4, 159.9, 150.9 (2C), 131.0, 130.6, 129.2, 122.2, 114.2, 55.4.

(*E*)-*N*-(4-Chlorobenciliden)-4-metoxibenzamine (58d)¹⁷⁶



Se prepara siguiendo el método general empleando 4-cloroanilina, 4-metoxibenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a reflujo se obtiene como un sólido blanco.

Rendimiento: 95%.

P.f.: 115-117 °C.

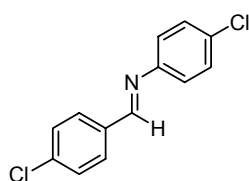
¹H-RMN (300 MHz): 8.40 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

132. (a) Casey, C. P.; Johnson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1883. (b) Mangeney, P.; Tejero, T. A.; Grosjean, J. N. *Synthesis* **1988**, 3, 255.

176. Ille, S.; abello, N.; izirian, J.C.; Lexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetric* **2006**, 17, 1045.

¹³C-NMR (75 MHz): 158.5, 156.6, 144.5, 139.9, 134.9, 129.7, 128.9, 122.2, 114.4, 55.5.

(E)-N-(4-Clorobenciliden)-4-metoxibenzamine (58d)¹⁷⁷



Se prepara siguiendo el método general empleando 4-cloroanilina, 4-clorobenzaldehído y tolueno como disolvente. Después de agitar a reflujo se obtiene como un sólido marrón.

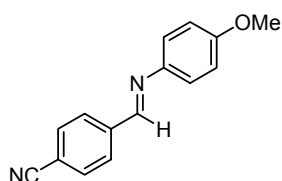
Rendimiento: 97%.

P.f.: 116-118 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 162.4, 161.5, 156.4, 133.2, 131.0, 128.5, 121.6, 119.1, 114.3, 108.6, 55.4.

(E)-4-(4-Metoxibencilidenamino)benzonitrilo (58f)



Se prepara siguiendo el método general empleando *p*-anisidina, 4-cianobenzaldehído y diclorometano como disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente se obtiene como un sólido blanco.

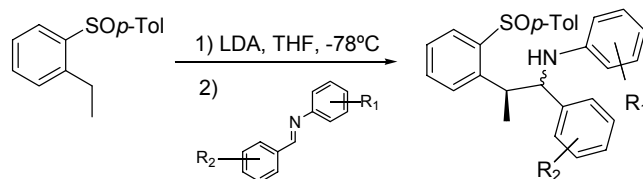
Rendimiento: 97%.

P.f.: 116-118 °C.

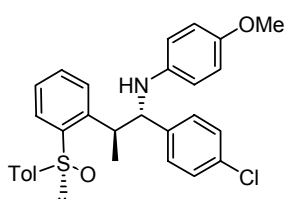
¹H-RMN (300 MHz): 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 162.4, 161.5, 156.4, 133.2, 131.0, 128.5, 121.6, 119.1, 114.3, 108.6, 55.4.

177. Neuvonen, H.; Neuvonen, K.; Fueleop, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3141.

4.4.6. Adición de *orto*-sulfinilcarbaniones a *N*-ariliminas

Sobre una disolución de LDA, formada a partir de *n*-BuLi (0.6 mmol, 2.3 M en hexano) y $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.9 mmol) en 2 mL de THF a 0 °C y enfriada después de 15 min. a -78 °C, se añade una disolución del sulfóxido (0.50 mmol) en THF (2 mL). Transcurridos 15 min. se añade la correspondiente *N*-arilimina (0.55 mmol) en 1 mL de THF a -78 °C. Cuando la reacción se completa, controlada por TLC, la mezcla se hidroliza (1 mL de H₂O), se extrae (3x10 mL Et₂O), se lava (2x10 mL NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO₄) y el disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

(1*R*,2*S*)-*N*-(4-Metoxifenil)-1-(4-clorofenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (46a)

Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **58a**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 21%

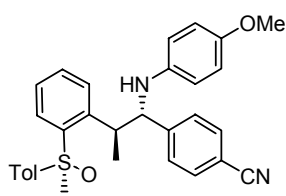
P.f.: 136-138°C.

[α]_D²⁰: +13.8 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz): 7.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 6H), 6.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.60 (sa, 1H), 4.08 (dd, *J* = 6.2, 3.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 151.1, 145.3, 141.9, 141.9, 141.6, 141.2, 141.1, 132.7, 132.6, 129.9, 128.9, 128.6, 128.1, 127.8, 127.0, 125.4, 114.5, 113.9, 63.9, 55.7, 40.1, 21.3, 19.1.

(1*S*,2*S*)-*N*-(4-Metoxifenil)-1-(4-nitrilofenil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propilamina (46b)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **58b**. El producto se aísla como aceite marrón tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:2.

Rendimiento: 28%

$[\alpha]_D^{20}$: +114.2 (*c* 0.96, CHCl₃).

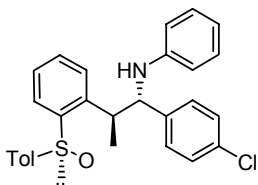
¹H-NMR (300 MHz): 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 7H), 6.98-6.88 (m, 5H), 4.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): 155.9, 150.0, 139.0, 137.1, 136.9, 133.4, 129.8 (2C), 129.1 (2C), 128.5, 127.5, 127.2, 124.3 (2C), 123.1, 118.7, 114.3, 107.7, 77.9, 55.3, 46.2, 21.1, 17.4.

EM (FAB): *m/z* 481 (*M*+1, 100), 480 (73), 459 (34), 415 (46).

EMAR [M+1]: Calculado para C₃₀H₂₈N₂O₂S: 481.1949; encontrado 481.1943.

***N*-(1*S*,2*S*)-1-(4-Clorofenil)-2-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)propil)benzammina (46c)**



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **58c**. El producto se aísla como sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:3.

Rendimiento: 61%.

P.f.: 163-165 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +166.2 (*c* 1.0, CHCl₃)

¹H-RMN (200 MHz): 7.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 5H), 7.03-6.94 (m, 6H), 6.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.87 (d, *J* =

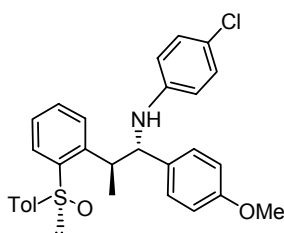
6.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 6.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 0.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 146.8, 145.6, 141.9, 141.8, 141.5, 141.1, 132.8, 132.7, 129.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 126.9, 125.2, 116.4, 112.8, 63.3, 39.9, 21.3, 18.9.

EM (FAB+): m/z 481 ($M+1$, 100), 480 (73), 459 (34), 415 (46).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClNOS}$: 481.1949; encontrado 481.1943.

4-Cloro-*N*-((1*S*,2*S*)-1-(4-metoxifenil)-2-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)propil)benzeamina (46d)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **58d**. El producto se aísla como sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:3.

Rendimiento: 45%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +54.6 (c 0.37, CHCl_3).

P.f.: 163-165 °C.

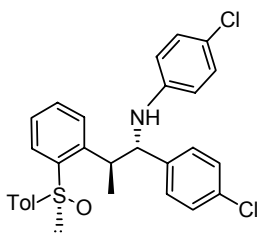
^1H -RMN (300 MHz): 7.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 6.78-6.74 (m, 3H), 6.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 145.9, 141.8, 141.7, 141.1, 134.2, 132.8, 129.9 (2C), 129.9 (2C), 128.5, 128.4, 127.9, 126.9, 126.0, 125.2, 113.8, 113.8, 63.5, 55.2, 40.1, 21.3, 18.4.

EM (FAB+): m/z 490 ($M+1$, 53), 489 (28), 459 (100), 415 (82).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\text{S}$: 490.1616; encontrado 490.1608.

4-Cloro-*N*-((1*S*,2*S*)-1-(4-clorofenil)-2-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)propil)benzenamina (46e)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **58e**. El producto se aísla como aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1:6.

Rendimiento: 50%.

$[\alpha]_D^{20}$: -120.0 (c 0.6, CHCl₃).

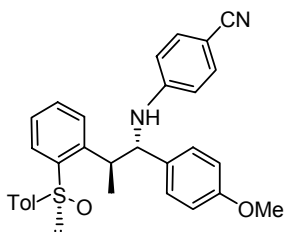
P.f.: 176-178 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 7.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.26-7.18 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 145.9, 145.5, 141.6, 141.5, 141.1, 140.9, 133.0, 132.9, 129.9, 129.2, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 126.9, 124.8, 120.8, 113.7, 63.6, 39.6, 21.2, 18.5.

EM (FAB+): *m/z* 481 (*M*+1, 9), 460 (21), 459 (100), 415 (98).

4-Ciano-*N*-((1*S*,2*S*)-1-(4-metoxifenil)-2-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)propil)benzenamina (46f)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **58f**. El producto se aísla como aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1: 5.

Rendimiento: 64%.

$[\alpha]_D^{20}$: +46.3 (c 1.24, CHCl₃).

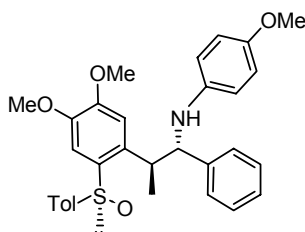
¹H-RMN (300 MHz): 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.32-7.04 (m, 7H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.62-6.52 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.13 (s,

^1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.71-3.52 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 158.9, 150.5, 146.5, 141.3, 141.1, 140.7, 133.7, 133.3, 133.0, 129.9, 129.8, 128.3, 126.8, 124.4, 120.3, 114.3, 113.9, 112.3, 97.0, 76.9, 63.4, 55.1, 39.5, 21.4, 18.3.

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 480.1851; encontrado 480.1838.

(1*R*,2*S*)-*N*-(4-Metoxifenil)-1-fenil-2-{4,5-dimetoxi-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}}propilamina (51)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**47** y la imina **26'h**. El producto se aísla como aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 1: 2.

Rendimiento: 38%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +28.7 (c 0.47, CHCl_3)

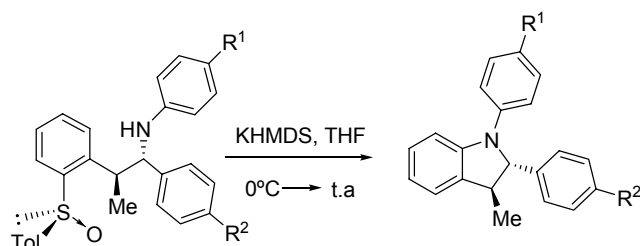
^1H -RMN (300 MHz): 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 7H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70-3.52 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 151.9, 151.4, 148.0, 142.5, 142.4, 141.5, 141.4, 137.4, 133.6, 130.0, 128.3, 127.6, 127.2, 125.8, 114.4, 114.13, 109.8, 109.3, 64.4, 56.0, 40.4, 21.3, 19.2.

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{S}$: 516.21960; encontrado 516.2209.

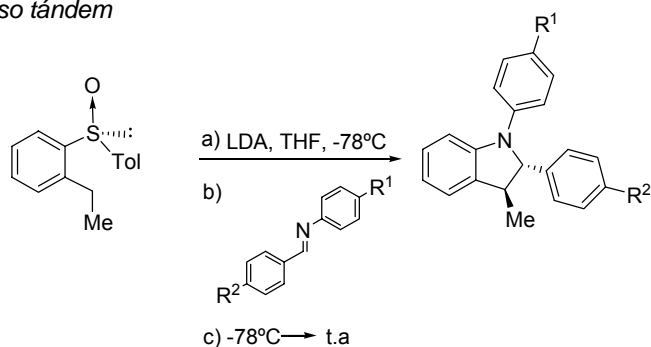
4.5.7 Método general para la síntesis de indolinas no fluoradas fluoradas *trans*-45a-p

A) Proceso por etapas



Sobre una disolución del aminosulfóxido quiral correspondiente (0.2 mmol) en THF (0.1 M) a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se adiciona una disolución de KHMDS 0.5 M en tolueno (0.3 mmol) dejando subir posteriormente la temperatura del baño hasta alcanzar temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se llevó a cabo sin problemas por cromatografía en capa fina (CCF). Cuando la reacción ha terminado, la mezcla se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y finalmente se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. La indolina fluorada *trans*-45 se obtuvo tras una purificación por columna *flash* en sílica gel (eluyente indicado en cada caso). El rendimiento es indicado para cada caso.

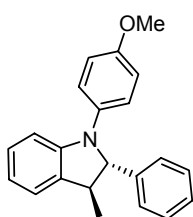
B) Proceso *tándem*



Una disolución del sulfóxido correspondiente (0.5 mmol) en THF (2 mL) se adiciona sobre otra disolución preparada de LDA [*n*-butil litio (0.8 mmol), diisopropilamina (0.9 mmol)] también en THF (2 mL) a -78 °C y en condiciones inertes. Después de 30 min., se añade la imina fluorada (0.6 mmol) disuelta en THF (2 mL) a esa misma temperatura, haciéndola resbalar por las paredes del matraz. Cuando haya

desaparecido el sulfóxido de partida (seguimiento por CCF), se quita el baño frío y la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min., tiempo más que suficiente para formarse la indolina final *trans*-**45** finalmente, se hidroliza el crudo con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Tras secar con Na_2SO_4 anhidro y concentrar la mezcla a sequedad, se obtiene un residuo aceitoso que debe purificarse como se indicó anteriormente.

(2*S*,3*S*)-1-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-fenilindolina (*trans*-45a**)**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26'h** o el aminosulfóxido **27'h**. El producto se aísla como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 79%; Proceso tándem: 62%.

$[\alpha]_D^{20}$: +151.1 (c 1, CHCl_3).

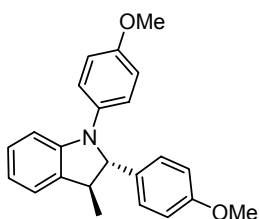
P.f.: 152-154 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.39 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 4H), 6.81-6.71 (m, 4H), 4.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 155.8, 149.9, 142.1, 137.1, 133.4, 128.4, 127.6, 127.4, 127.3, 124.2, 123.2, 118.8, 114.3, 107.8, 78.2, 55.3, 46.2, 17.5.

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}$: 315.1616; encontrado: 315.1623.

(2*S*,3*S*)-1-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-(4-metoxifenil)indolina (*trans*-45b**)**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el aminosulfóxido **31b**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 80%.

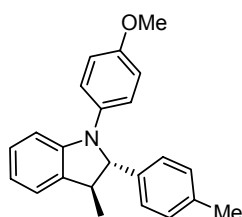
$[\alpha]_D^{20}$: -57.1 (c 0.89, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04-7.12 (m, 4H), 6.77-6.84 (m, 5H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 158.9, 155.8, 150.1, 139.9, 133.9, 133.4, 128.5, 127.5, 124.4, 123.1, 118.3, 114.3, 113.8, 107.7, 77.7, 55.3, 55.2, 46.1, 17.2.

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 345.1728; encontrado: 345.1728.

(2S,3S)-1-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-(4-metilfenil)indolina (*trans*-45c)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el aminosulfóxido **31a**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 72%.

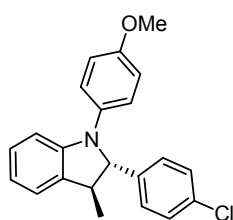
$[\alpha]_D^{20}$: -55.4 (c 1.12, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.06-7.25 (m, 3H), 7.01-7.06 (m, 6H), 6.72-6.99 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 159.4, 155.8, 150.1, 143.5, 137.1, 136.9, 133.4, 129.1, 127.2, 124.2, 123.1, 118.7, 114.3, 107.7, 77.9, 55.3, 46.2, 21.1, 17.4.

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}$: 329.1779; encontrado: 329.1781.

(2S,3S)-1-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-(4-clorofenil)indolina (*trans*-45d)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **58a** o el aminosulfóxido **46a**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 68%; Proceso tándem:

58%.

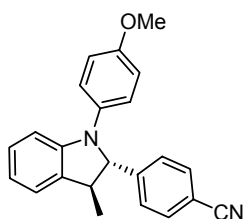
$[\alpha]_D^{20}$: -87.2 (c 0.78, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 7.16-7.32 (m, 3H), 6.95-7.02 (m, 5H), 6.69-6.71 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.07-3.17 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 159.4, 155.8, 152.1, 142.4, 137.1, 136.9, 133.4, 129.1, 127.2, 124.2, 124.1, 118.7, 114.3, 107.7, 77.9, 55.3, 46.2, 21.1, 17.4.

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₃H₂₀N₂O: 340.1278; encontrado: 340.1225.

(2S,3S)-1-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-(4-cianofenil)indolina (*trans*-45e)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **58f** o el aminosulfóxido **46b**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 82%; Proceso tándem: 25%.

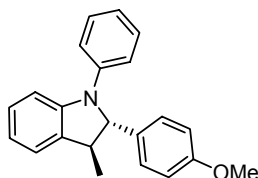
$[\alpha]_D^{20}$: +100.2 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 7.24-7.28 (m, 3H), 7.03-7.09 (m, 4H), 6.69-6.79 (m, 4H), 4.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.17-3.27 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 156.1, 149.9, 140.7, 136.8, 133.1, 129.8, 128.7, 128.6, 127.7, 124.4, 123.2, 118.9, 114.6, 107.9, 77.9, 55.4, 46.2, 150.1, 139.1, 137.1, 136.9, 136.9, 133.5, 129.2, 127.5, 127.3, 124.3, 123.1, 118.7, 114.3, 107.7, 55.4, 46.2, 21.1, 17.4.

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₂H₂₀CINO: 349.1233; encontrado: 349.1232.

(2S,3S)-1-Fenil-3-metil-2-(4-metoxifenil)indolina (*trans*-45f)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (S)-2 y la imina **26h** o el

aminosulfóxido **27h**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 71%; Proceso tándem: 59%.

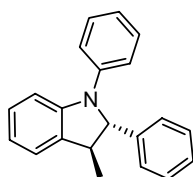
$[\alpha]_D^{20}$: -76.6 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 7.13-7.29 (m, 4H), 7.08-7.11 (m, 4H), 6.93-7.01 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 4.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 18.3, 29.7, 46.4, 55.2, 108.1, 113.9, 119.3, 120.9, 122.4, 123.6, 127.4, 127.9, 128.9, 134.0, 134.3, 143.6, 148.2, 158.9.

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₂H₂₁NO: 315.2034; encontrado: 315.2190.

(2S,3S)-1-Phenyl-3-methyl-2-phenylindoline (*trans*-45g)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el *orto*-sulfinilcarbanión derivado de (*S*)-**2** y la imina **26a** o el aminosulfóxido **27a**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

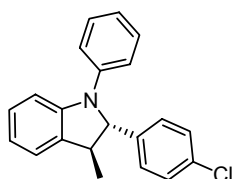
Rendimiento: Proceso por etapas: 81%; Proceso tándem: 54%.

$[\alpha]_D^{20}$: -66.6 (c= 0.3, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 6.91-7.30 (m, 12H), 6.85 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 148.0, 143.6, 142.4, 134.0, 128.9, 128.6, 127.5, 127.3, 126.7, 123.7, 122.3, 120.6, 119.4, 108.3, 77.1, 46.4, 18.7.

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₁H₁₉NO: 285.1508; encontrado: 285.1518.

(2S,3S)-1-Fenil-3-metil-2-(clorofenil)indolina (*trans*-45h)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el aminosulfóxido **46c**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

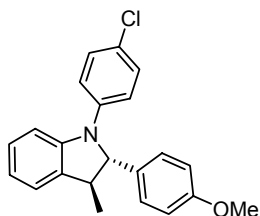
Rendimiento: Proceso por etapas: 76%.

$[\alpha]_D^{20}$: -90.2 ($c=1.0$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.14-7.32 (m, 6H), 7.09-7.14 (m, 4H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 147.9, 143.3, 140.9, 133.6, 133.0, 129.1, 128.8, 128.1, 127.6, 123.6, 122.6, 120.8, 119.3, 108.3, 76.4, 46.4, 18.3.

EMAR $[M+1]$: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}$: 315.2034; encontrado: 315.2034.

(2S,3S)-1-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)indoline (*trans*-45j)

Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el aminosulfóxido **46d**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 75%.

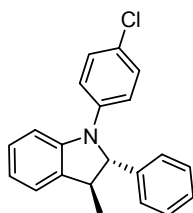
$[\alpha]_D^{20}$: -21.0 ($c = 0.7$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.24-7.27 (m, 2H), 7.03-7.18 (m, 6H), 6.93-6.96 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 4.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.16-3.226 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 159.0, 147.8, 142.1, 134.0, 133.6, 129.0, 128.0, 127.5, 127.3, 123.7, 122.3, 119.7, 114.0, 108.0, 76.2, 55.2, 46.3, 18.1.

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{22}H_{20}ClNO$: 349.1235; encontrado: 349.1224.

(2S,3S)-1-(4-Clorofenil)-3-metil-2-fenilindolina (*trans*-45k)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el aminosulfóxido **27'e**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 71%.

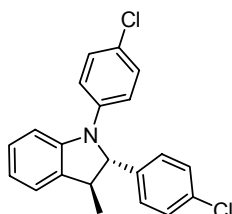
$[\alpha]_D^{20}$: -85.3 ($c=1.0$, $CHCl_3$).

1H -NMR (300 MHz): 7.10-7.27 (m, 7), 6.79-7.13 (m, 5H), 6.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): 147.7, 142.1, 141.8, 133.9, 130.5, 129.2, 129.0, 128.7, 127.6, 126.7, 123.7, 121.9, 119.3, 108.1, 55.2, 46.4, 18.3.

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{21}H_{18}Cl$: 319.1137; encontrado: 319.1128.

(2S,3S)-1-(4-Clorofenil)-3-metil-2-(4-clorofenil)indolina (*trans*-45l)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el aminosulfóxido **46e**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 84%.

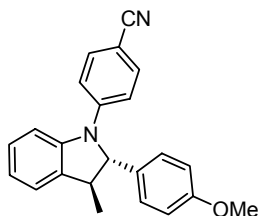
$[\alpha]_D^{20}$: -88.9 ($c = 0.8$, $CHCl_3$).

1H -NMR (300 MHz): 6.93-7.25 (m, 10H), 6.86 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.13-3.23 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): 147.7, 141.9, 133.6, 133.3, 129.1, 129.0, 128.1, 127.7, 123.7, 122.1, 120.0, 108.2, 75.8, 31.6, 22.7, 14.1.

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{21}H_{17}Cl_2N$: 319.1137; encontrado: 353.0738.

(2S,3S)-1-(4-Cianofenil)-3-metil-2-(4-metoxifenil)indolina (*trans*-45m)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el aminosulfóxido **46f**. El producto se aísla como un aceite amarillo contaminado con un 50% de *p*-tolildisulfuro tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 57%.

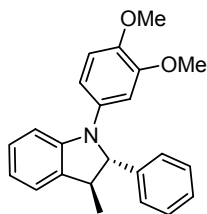
$[\alpha]_D^{20}$: -88.9 ($c = 0.8$, $CHCl_3$).

1H -NMR (300 MHz): 7.00-7.22 (m, 3H), 6.96-6.98 (m, 5H), 6.60-6. (m, 4H), 4.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): 150.0, 139.0, 137.0, 133.4, 129.2, 127.5, 127.2, 124.2, 123.1, 118.7, 114.3, 107.7, 79.9, 55.3, 46.2, 17.4, 21.1.

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{23}H_{20}N_2O$: 340.1612; encontrado: 340.1620.

(2S,3S)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-metil-2-fenilindolina (*trans*-45o)



Se obtiene siguiendo el procedimiento general, utilizando el aminosulfóxido **27'm**. El producto se aísla como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con hexano como eluyente.

Rendimiento: Proceso por etapas: 83%.

$[\alpha]_D^{20}$: -85.8 ($c = 0.6$, $CHCl_3$).

1H -NMR (300 MHz): 7.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.04-7.21 (m, 6H), 6.62-6.73 (m, 4H), 4.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): 150.0, 139.0, 137.0, 133.4, 129.2, 127.5, 127.2, 124.2, 123.1, 118.7, 114.3, 107.7, 79.9, 55.3, 46.2, , 21.1, 17.4.

CAPÍTULO 5

Síntesis y reactividad de α -
flúorsulfinilbencilcarbaniones

5.1.- INTRODUCCIÓN

En el capítulo 4 ya se pusieron de relieve las modificación de las propiedades que se producen al incorporar un átomo de flúor en las moléculas orgánicas. El interés comercial de los compuestos organofluorados ha crecido en los últimos años más allá de todas las expectativas debido al enorme potencial de estas moléculas en el campo farmacéutico¹⁷⁸ y agroquímico.¹⁵⁰ Esto lo evidencia el gran número de compuestos fluorados comercializados en los últimos años, como por ejemplo la *Gemcitabina*,¹⁷⁹ fármaco cabeza de serie en el tratamiento de tumores sólidos, especialmente de pulmón y páncreas; así como el *Ciprofloxacino*,¹⁸⁰ antibiótico muy usado para infecciones de las vías respiratorias altas y del tracto urinario. El *Zifrosilone*,¹⁸¹ implicado en un estudio contra el Alzheimer, y el *Trifluralin*,¹⁸² herbicida del cual se han llegado a vender 18.000 toneladas en Estados Unidos durante un año (Figura 5.1). Los sorprendentes cambios que provoca el flúor en las moléculas que lo contienen parecen tener origen en los pronunciados efectos electrónicos, resultado de la fluoración, y en el hecho de que la introducción de flúor no provoca un impedimento estérico relevante.

La sustitución de un hidrógeno por un flúor, el elemento más electronegativo, altera las propiedades estéricas y electrónicas de las moléculas, afectando la basicidad y la acidez de los grupos funcionales, su momento dipolar, la estabilidad y,

178. Ver por ejemplo: (a) Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T. En *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS. Symp. Series, 639, American Chemical Society: Washington, D. C., 1996. (b) Filler, R.; Kobayashi, Y. en *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Eds.; Kodansha LTD; Tokyo, Elsevier Biomedical Press: Amsterdam- New York- Oxford, 1982. (c) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1991. (d) Thayer, A. M. *Chem Eng. News* **2006**, *84*, 15-24 y 27-32 (f) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.

150. (a) Cartwright, D. "Recent Developments in Fluorine-Containing Agrochemicals" en *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. Ed., Plenum Press, New York, 1994, pp 237-262. (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000, pp 167-182.

179. Hertel, L. W.; Kroin, J. S.; Grossmann, C. S.; Grindey, G. B.; Dorr, A. F.; Stornio, A. M. V.; Plunkett, W.; Gandhi, V.; Huang, P. "Synthesis and Biological Activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine)" en *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, Ojima, I.; McCarthy, J.R.; Welch, J. T., ACS. Symp. Series, 639, American Chemical Society: Washington, D.C., 1996, p 264-278.

180. a) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M., *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Eds.; Elsevier, Amsterdam, 1993, p 165. b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000, p 161-163.

181. Prous, J. R. *Drugs Fut.* **1994**, *19*, 854..

182. Cartwright, D. "Recent Developments in Fluorine-Containing Agrochemicals" en *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. Ed., Plenum Press, New York, 1994, p 240.

en general, su reactividad. A pesar de sus diferentes radios de van der Waals, los átomos de F- (1.47 Å) e H- (1.20 Å), se consideran grupos isósteros, al igual que los enlaces C-F (1.39 Å) y C-O (1.43 Å). El cambio isostérico de estos enlaces confiere una mayor estabilidad a los sustratos fluorados (debido a la fortaleza del enlace C-F, 485.7 kJ/mol¹⁸³), lo que resulta de notable importancia en las transformaciones metabólica. Otras aplicaciones de los compuestos fluorados derivan de su capacidad para implicarse en el bloqueo de un mecanismo determinado, a causa de la formación de enlace de hidrógeno; de la alta estabilidad de los enlaces peptídicos, y del aumento de la lipofilia, volatilidad y biodisponibilidad; sin olvidarnos de la posibilidad de estudiar el mecanismo de ciertas enzimas utilizando ¹⁹F-RMN.

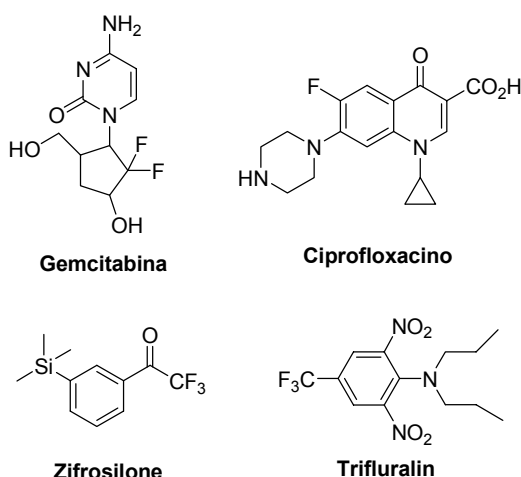


Figura 5.1

Dada la importancia de obtener moléculas enantioméricamente puras con actividad biológica, uno de los aspectos más fascinantes de la química orgánica del flúor es la síntesis asimétrica de moléculas fluoradas.¹⁸⁴ A pesar de los avances realizados en síntesis asimétrica, la introducción de fluor de forma enantioselectiva no es una cuestión trivial hoy en día, a pesar de los nuevos reactivos y estrategias

183. Banks, R. E. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 87, 1.

184. (a) *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic compounds*; Hayashi, T., Soloshonok, V. A., Eds. *Tetrahedron: Asymmetric* 1994, 5. (b) Soloshonok, V. A. *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic compounds*; Wiley, Chichester, U. K. 1999.

desarrollados recientemente para llevar a cabo la fluoración, trifluorometilación y la perfluoralquilación en forma asimétrica.¹⁸⁵

8.2.-ANTECEDENTES

Dado que son pocos los derivados fluorados presentes en la naturaleza, ha sido necesario el desarrollo de métodos sintéticos que permitan su obtención. En general, existen tres procedimientos para la introducción de flúor en las moléculas orgánicas (Figura 5.2).

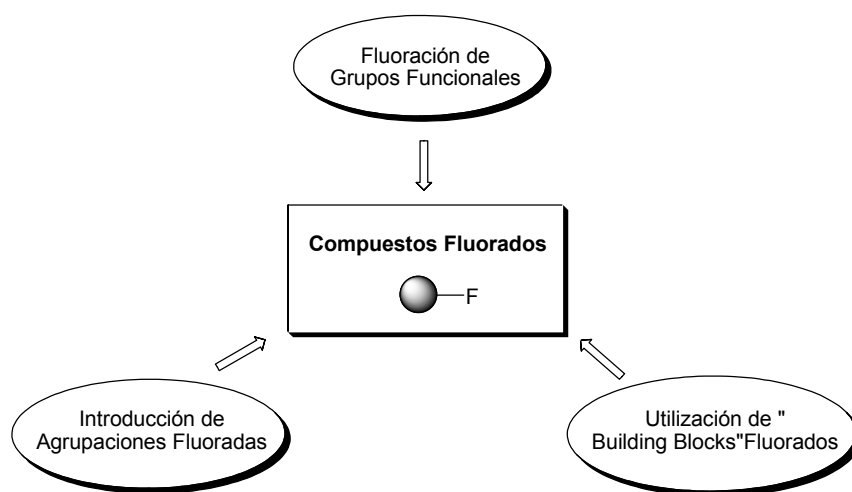
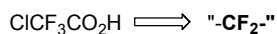
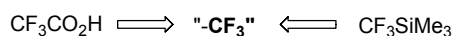


Figura 5.2

La primera estrategia consiste en *introducir agrupaciones fluoradas (R_F) en distintos grupos funcionales*. La mayoría de los procesos desarrollados en este sentido se basan en la reacción de derivados perfluorados, como los ácidos trifluoro o difluoroacético (XCF_2COOH), o la adición de trifluorometiltrimetilsilano (CF_3SiMe_3)

185. Ma, J. A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119.

a compuestos carbonílicos y alílicos en presencia de algunos metales específicos (Esquema 5.1).¹⁸⁶



Esquema 5.1

El segundo bloque se centra en la *introducción directa del átomo de flúor* mediante reactivos de fluoración capaces de reaccionar con ciertos grupos funcionales. Este método presenta problemas de regioselectividad y estereocontrol, así como de quimioselectividad de otros grupos presentes en la molécula. Por otra parte, la mayoría de los agentes de fluoración son caros y tóxicos.

Este procedimiento de fluoración puede llevarse a cabo haciendo uso de agentes de fluoración electrofílicos o nucleofílicos. Los agentes de fluoración **electrofílicos**¹⁸⁷ son aquéllos que proporcionan "iones fluoronio (F^+)", si bien estos iones no han sido aislados como tales. Entre este tipo de reactivos se encuentran el SelectflúorTM (F-TEDA- BF_4)¹⁸⁸ y NFSI (*N*-Fluorobencenosulfonimida)¹⁸⁹ (Figura 5.3).

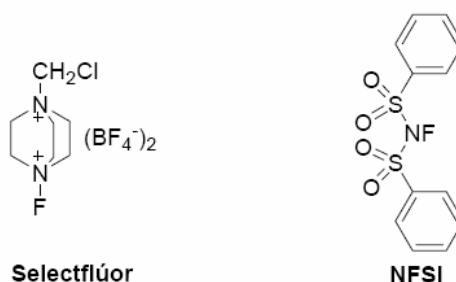


Figura 5.3

186 (a) Kobayashi, Y.; Yamamoto, K.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4071. (b) Krishnamurti, R.; Bellew, F. R.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984. (c) Yudin, A. K.; Prakash, G. K. S.; Deffieux, D.; Bradley, M.; Bau, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1572. (d) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.

187. Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1.

188. (a) Banks, R. E.; Lawrence, N. J.; Besheesh, M. K.; Popplewell, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 343. (b) Revisión: Taylor, S. D.; Kotoris, C. C.; Hum, G. *Tetrahedron* 1999, *55*, 12431.

189. Konas, D.W.; Coward J. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2105.

Aquéllos que proporcionan iones fluoruro (F^-) son los considerados agentes de fluoración **nucleofílicos**. Entre ellos hay que destacar los dialquildiaminotrifluorosulfuranos, como DAST (dietilaminotrifluorosulfurano),¹⁹⁰ y el más actual DeoxoflúorTM (dimetoxietilaminotrifluorosulfurano)¹⁹¹ (Figura 5.4).

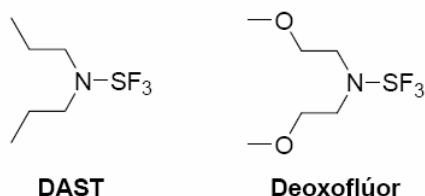


Figura 5.4

El tercer y último método de fluoración hace uso de los conocidos “*building blocks*”, que son materiales de partida fluorados funcionalizados convenientemente. Esta metodología es especialmente útil cuando se desea acceder a moléculas complejas, y permite, además, la introducción de grupos tales como difluoro y trifluorometilo. Entre los más interesantes destacan los haluros de imidoilo,¹⁹² las iminas fluoradas¹⁹³ y los metilenos activos fluorados¹⁹⁴ (Figura 5.5). Esta metodología, en especial implicando las iminas fluoradas, hemos llevado a cabo la síntesis de indolinas fluoradas (ver capítulo 4).

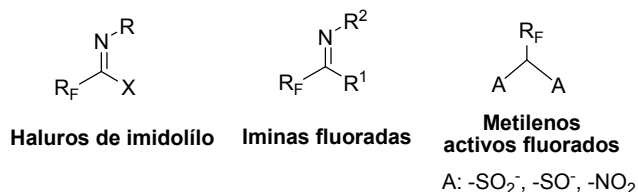


Figura 5.6

190. Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883.

191. (a) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 215. (b) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.

192. Uneyama, K.; Tamura, K.; Mizukami, H.; Maeda, K.; Watanabe, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 32.

193. (a) Fustero, S.; Jiménez, D.; Sanz-Cervera, J. F.; Sánchez-Roselló, M.; Esteban, E.; Simón-Fuentes, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3433. (b) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Sanz-Cervera, J. F.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Fernández, B.; Bartolomé, A.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4633. (c) Fustero, S.; Albert, L.; Aceña, J. L.; Sanz-Cervera, J. F.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 605.

194. (a) Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921. (b) Uneyama, K.; Katagiri, T.; Amii, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 104, 6119.

Las tres estrategias han sido utilizadas en las tres principales campos de actividad en síntesis asimétrica: catálisis asimétrica, inducción quirál y muy recientemente, en organocatálisis.¹⁸⁵ Los resultados son relativamente buenos, aunque para algunas reacciones los excesos enantioméricos todavía son deficientes.

Se han llevado a cabo no menos estudios para introducir el resto CF_3 - en las moléculas orgánicas, especialmente utilizando los aniones o pseudoaniones de trifluorometilo.^{194b} Por el contrario, la incorporación del grupo CHF_2 a moléculas orgánicas cuanta con muchas menos referencias,¹⁹⁵ y la monofluoración no se ha descrito hasta hace pocos años (la transferencia de un grupo $-\text{CH}_2\text{F}$ - a electrófilos se llevo a cabo en 2006).^{194a} La mayor parte de estos procesos están basados en el uso de agentes de fluoración electrófila¹⁹⁶ y nucleófila, o por reacción con grupos funcionales fluorados.

Es conocido que los aniones alfa-monofluorados (R_F^-) son especies termodinámicamente estables pero cinéticamente inestables.¹⁹⁷ El tiempo de vida, la reactividad y la aplicación sintética de las carbaniones fluorados depende de tantos factores, que su química es muy diferente de la de otros carbaniones. Controlar la estabilidad y reactividad de un alfa-monofluorcarbanión se se ha convetido en un objetivo prioritario en la química del flúor, por cuanto ampliaría sus posibilidades sintéticas. Con el fin de conseguir dicho control los grupos de *Olah* y *Prakash*, así como los de *Hu* y *Toru* han desarrollado carbaniones monofluorados estabilizados por grupos sulfona (**CLXIII** y **CLXIV**, Figura 5.7).

185. Ma, J. A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119.

194b. Uneyama, K.; Katagiri, T.; Amii, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 104, 6119 y referencias citadas en él.

195. (a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4457. (b) Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882.

194a. Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921 y referencias citadas en él.

196. Para ver un ejemplo significativo, véase: MacMillan, D. W. C.; Beeson, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 8826 y referencias citadas en él.

197. (a) Chambers, R. D.; Bryce, M. R. *Fluoro-carbanions*. En *Comprehensive Carbanions Chemistry, Part C: Ground and Excited State Reactivity*; Eds. Buncl, E.; Dust, T.; Elsevier: New York, 1987. (b) Farnham, W. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1633. (c) Bickelhaupt, F. M.; Hermann, H. L.; Boche, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 823.

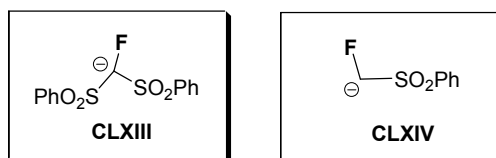
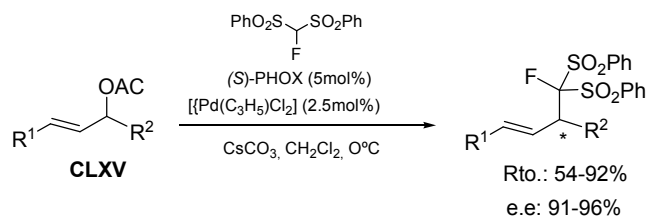


Figura 5.7

Estos carbaniones han resultado ser cinéticamente estables y como se expone a continuación, se han aplicado con éxito a una amplia variedad de electrófilos. Se cree que la estabilidad reside en la deslocalización producida por los grupos sulfona del par de electrones del carbanión fluorado. Esta deslocalización ejerce dos importantes efectos:

- 1) Disminuye significativamente la repulsión electrónica entre el par de electrones del pequeño átomo de flúor y el par de electrones del centro carbaniónico situado en un orbital p. Esto estabiliza el carbanión y decrece su tendencia a sufrir α -eliminación de un ión fluoruro, causa principal de la inestabilidad cinética de estos aniones.
- 2) Incrementa su polarizabilidad disminuyendo su dureza y, posibilitando así sus reacciones con una mayor variedad de electrófilos.

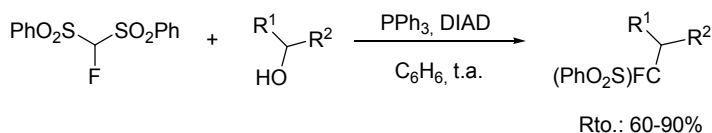
Estos aniones han sido aplicados a la preparación de compuestos ópticamente activos. De este modo, en el año 2006, *Toru y Shibata y col.*¹⁹⁸ realizaron la monofluoración enantioselectiva de acetatos alílicos **CLXV** empleando catalizadores quirales de Pd, utilizando el carbanión **CLXIII** (Esquema 5.2). Obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos excelentes el carbono alílico. También consiguieron la monofluoración de carbafricanos alílicos, que pueden ser muy útiles en farmacología.



Esquema 5.2

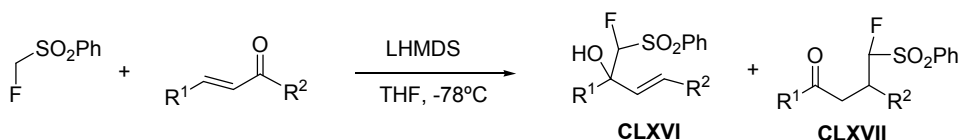
198. Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4973.

De igual modo, el grupo de *Prakash*¹⁹⁹ llevo a cabo la sustitución del grupo hidroxílico de alcoholes primarios y secundarios con el monocarbanión **CLXIII** utilizando la metodología de Mitsunobu (Esquema 5.3). La reacción transcurre con muy buenos rendimientos y cuando se aplica a alcoholes quirales, no se pierde pureza óptica en el proceso.



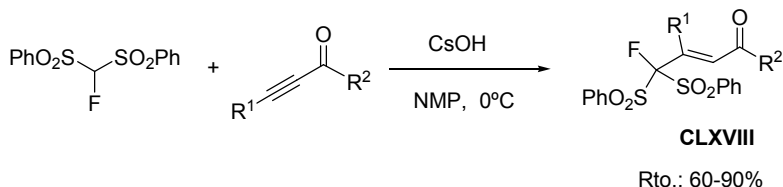
Esquema 5.3

Recientemente, *Hu y col.*²⁰⁰ aplicaron los aniones monofluorados **CLXIII** y **CLXIV** en diferentes reacciones. Llevaron a cabo la reacción de Michael del mono fluorocarbanión **CLXIV**, generado con LHMDS, a cetonas α,β -insaturadas (Esquema 5.4). Los rendimientos fueron excelentes, pero la regioselectividad resulto muy baja obteniendo una mezcla aproximadamente 1:1 de los productos de adición 1,2 (alcohol **CLXVI**) y (cetona **CLXVII**).



Esquema 5.4

También realizaron la adición Michael del anión proveniente de la bisulfona **CLXIII** a alquinos activados (Esquema 5.5). En este caso se utilizó como base CsOH y exclusivamente se observaron los productos de adición 1,4 **CLXVIII** en buenos rendimientos.

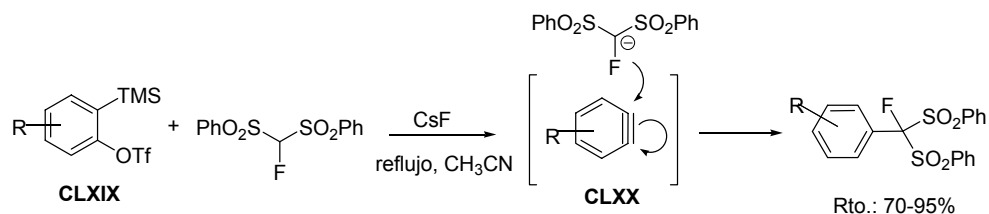


Esquema 5.5

199. Prakash, G. K. S.; Chacko, S.; Alconcel, S.; Stewart, T.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4933.

200. Ni, C.; Zhang, L.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699.

Por último, en este mismo trabajo, se lleva a cabo la adición el monofluorcarbanión **CLXIII** a un bencino **CLXX**, generado *in situ* a partir del siliiltriflato **CLXIX** y CsF (el F⁻ también actúa de base para formar el carbanión fluorado) (Esquema 5.6).



Esquema 5.6

Estos últimas reacciones también se realizaron con la flúorcetosulfona **CLXXI** (Figura 5.8). Los rendimientos y eficacia fueron similares a los obtenidos con las bis-sulfonas.

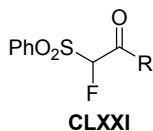


Figura 5.8

La desulfonilación con amalgama de sodio o magnesio de todos estos sustratos generan, en buenos rendimientos, los compuestos monofluórmethylados.

Síntesis de fluóraminas y fluoralcoholes

Las fluóraminas^{178f, 201} y los fluoralcoholes²⁰² son sustratos que atraen la atención de los químicos desde hace muchos años por su importancia como intermedios sintéticos y por sus implicaciones biológicas. Las principales rutas sintéticas para llegar a ambos tipos de compuestos han sido la apertura de aziridinas²⁰³ o epóxidos²⁰⁴ con ácido HF, superáridos (reactivo de Olah) o KF. Los inconvenientes de estas metodologías surgen a primera vista, dada la agresividad de los reactivos utilizados, que no son compatibles con muchos grupos funcionales, entre ellos el grupo amina. Tampoco se han aplicado para obtener compuestos quirales no racémicos, ya que la mayoría de estos reactivos racemizan los posibles centros estereogénicos.

De este modo, el grupo de Hu²⁰⁵ desarrolla, en el año 2004, la síntesis de los 1,3-fluoralcoholes **CLXXIII** utilizando los carbaniones monofluorados **CLXIII** y **CLXIV** explicitados anteriormente, y los epóxidos **CLXXII** (Esquema 5.7). La reacción de apertura necesita un ácido de Lewis (BF₃-Et₂O) para aumentar la electrofilia del epóxido. Los rendimientos, en especial con el carbanión **CLXIII**,

178f. Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.

201. (a) Fuller, R. W.; Molloy, B. B., "Biochemistry Involving Carbon-Fluorine Bonds", American Chemical Society, Washington, DC, 1976. (b) Kollonitsch, J. *Isr. J. Chem.* **1978**, 17, 53. (c) Silverman, R. B.; Navavati, S. M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 931. (d) Grunewald, G. L.; Caldwell, T. M.; Li, Q.; Slavica, M.; Criscione, K. R.; Borchardt, R. T.; Wang, W. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3588. (e) Percy, J. M. *Science of Synthesis* **2006**, 34, 379-385. (f) Bégué, J.-P., Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*; Wiley: Hoboken, NJ, 2008.

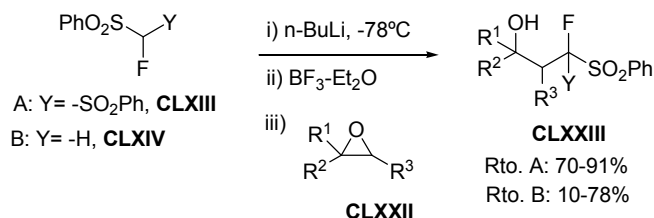
202. (a) Camps, F.; Fabrias, G.; Guerrero, A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3623. (b) Lan, T.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4217. (c) Runge, M.; Haufe, G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8737. (d) Mastihubova, M.; Biely, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9065. (e) Lan, Y.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2437. (f) Jie, M. S. F. L. K.; Lau, M. M. L.; Lam, C. N. W.; Alam, M. S.; Metzger, J. O.; Biermann, U. *Chem. Phys. Lipids* **2003**, 125, 93. (g) Kim, H. O.; Lim, M. H.; Park, J. G.; Moon, H. R.; Jacobson, K. A.; Kim, H.-D.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2003**, 22, 923. (h) Lim, M. H.; Kim, H. O.; Moon, H. R.; Lee, S. J.; Chun, M. W.; Gao, Z.-G.; Melman, N.; Jacobson, K. A.; Kim, J. H.; Jeong, L. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 817. (i) Haufe, G. *Science of Synthesis* **2006**, 34, 345-378.

203. Apertura de aziridinas: (a) Wade, T. N. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5328. (b) Alvernhe, G. M.; Ennakoua, C.; Lacombe, S. M.; Laurent, A. L. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4938. (c) Alvernhe, G. M.; Laurent, A. J.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **1986**, 34, 147. (d) Girault, Y.; Geribaldi, S.; Rouillard, M.; Azzaro, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2485. (e) Girault, Y.; Rouillard, M.; Decouzon, M.; Geribaldi, S. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 49, 231. (f) Fan, R. H.; Zhou, Y.-G.; Zhang, W.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 335 y referencias citadas en él.

204. Apertura de epóxidos: (a) Bruns, S.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 104, 247. (b) Mikami, K.; Ohba, S.; Ohmura, H. *J. Organometallic Chem.* **2002**, 662, 77. (c) Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307. (d) Akiyama, Y.; Fukuhara, T.; Hara, S. *Synlett* **2003**, 1530. (e) Yoshino, H.; Nomura, K.; Matsubara, S.; Oshima, K.; Matsumoto, K.; Hagiwara, R.; Ito, Y. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 1127. (f) Islas-Gonzalez, G.; Puigjamer, C.; Vidal-Ferran, A.; Mayano, A.; Riera, A.; Pericas, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6337.

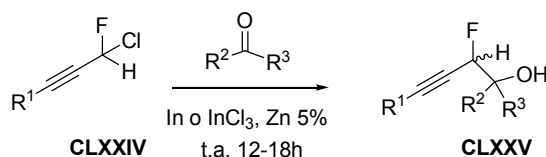
205. Ni, C.; Li, Y. Hu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6829.

son muy buenos. Esta misma metodología se ha aplicado a aziridinas, pero la reacción es mucho menos general. Además, *Hu* concluye en este trabajo que la presencia de dos grupos sulfona favorece su reactividad, a diferencia de lo que se podría pensar, ya que el carbanión bis-sulfona es más nucleófilo que el que posee un solo grupo sulfona (**CLXIV**).



Esquema 5.7

En el contexto de la síntesis de flúoralcoholes, pero haciendo uso de una metodología diferente a la anterior, *Hammond y col.*²⁰⁶ estudiaron la reacción de organoindios propargílicos α-fluorado **CLXXIV** con compuestos carbonílicos (Esquema 5.8). Los resultados son muy interesantes, dado las estructuras **CLXXV** que resultan, aunque los tiempos de reacción son largos y las diastereoselectividades bajas.



Esquema 5.8

Por otro lado, respecto a la síntesis de fluoraminas también es interesante destacar las nuevas aportaciones para preparar estos compuestos, de manera enantioselectiva, haciendo uso de los monocarbaniones **CLXIII** y **CLXIV** expuestos hasta el momento.

La primera en adición del carbaniónfluorado **CLXIV** a las *N*-terc-butilsulfinilaldiminas ópticamente puras fue descrito por el grupo *Hu*.²⁰⁷ Siguiendo la

206. Xu, B.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3518.

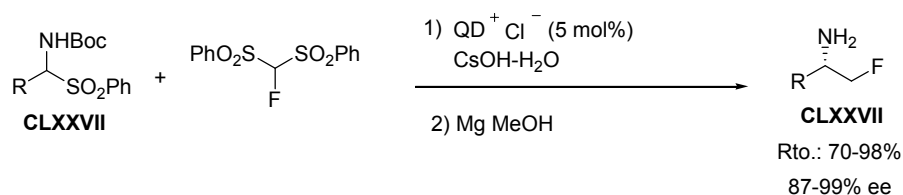
207. Li, Y.; Ni, C.; Liu, J.; Zhang, L.; Zheng, J.; Zhu, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1693.

secuencia de reacciones indicada en esquema 5.9 consigue en buenos rendimientos, y en con un 98% de ee, los clorhidratos de las fluoraminas **CLXXVI**. Antes de eliminar el grupo sulfona, con amalgama de sodio, se obtienen mezclas de diastereoisómeros, lo que indica que el grupo sulfinilo no controla totalmente el carbono fluorado. Muy recientemente, este mismo grupo de investigación ha llevado a cabo la misma reacción sobre *N-terc*-butilsulfinilcetimas.²⁰⁸ Los rendimientos químicos y ópticos son similares a los obtenidos en el estudio anterior. También se obtienen mezclas de diastereoisómeros, siendo mayoritario es el que era minoritario con las aldiminas, lo que indica que el curso estereoquímico es distinto.



Esquema 5.9

Finalmente, *Toru, Shibata y col.*²⁰⁹, utilizando el monocarbanión **CLXIII**, han llevado a cabo la monofluormetilación organocatalítica de los equivalentes de imina **CLXXVII** (Esquema 5.10), utilizando como catalizador quiral de transferencia de fase cloruro de bencilquinidinio (QD^+Cl^-). Tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos de las correspondientes aminas fluoradas **CLXXVIII**, (obtenidos tras la eliminación de las sulfonas con Mg/MeOH) son buenos (Esquema 5.10).



Esquema 5.10

Como puede apreciarse en los ejemplos anteriores, la principal limitación de las carbaniones fluorados que soportan uno o dos grupos sulfonas, es que sólo pueden utilizarse para introducir el resto CH_2F . Por otra parte, dado que la eliminación de los grupos sulfonilo implica una reacción que transcurre a través de radicales libres, la estabilidad configuracional del centro fluorado es muy pequeña nula, por lo que, en

208. Liu, J.; Zhang, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5377.

209. Mizuta, S.; Shibata, N.; Goto, Y.; Furukawa, F.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6394.

caso de haber obtenido compuestos de configuración definida en el carbono fluorado, esta se perdería durante el proceso de desulfonilación.²⁰⁸

Nuevos agentes de monofluorometilación electrófila

Antes de terminar este epígrafe, comentaremos los reactivos más recientes desarrollados para llevar a cabo la monofluormetilación. En primer lugar, el presentado por el grupo de *Hu*²¹⁰. Estos han conseguido llevar a cabo la reacción SN_2 de nucleófilos, tales como alcoholes, aminas y tioles, sobre FCH_2Cl en medio básico (NaH). Los resultados son bastante buenos dados los escasos antecedentes de este tipo de sustituciones en carbonos fluorados. Lamentablemente, la reacción con nucleófilos carbonados no tiene lugar.

Muy recientemente, *Prakash y col.*²¹¹ han sintetizado un nuevo agente de fluormetilación electrófila directa **CLXXVIII** estable. Este agente es muy eficaz para una amplia gama de nucleófilos. Puede ser aplicado a alcoholes, ácidos carboxílicos, fosfinas, sulfonatos, aminas, nucleófilos carbonados, e imidazoles.

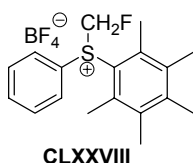


Figura 5.9

Como resumen podemos decir que los métodos existentes para introducir flúor, y en especial para monofluormetilar moléculas orgánicas, son eficaces y dan buenos rendimientos, en la mayoría de los casos. El principal inconveniente de todos estos métodos es la imposibilidad de generar quiralidad en el carbono que contiene el F-, dado que una vez eliminado el grupo estabilizante de anión (usualmente el sulfonilo) el carbono pierde la integridad configuracional.

Por lo tanto, sería muy atractivo conseguir la estabilización de un carbanión fluorado haciendo uso de un grupo funcional no enlazado directamente al centro carbaniónico, lo que permitiría su eliminación sin afectar la quiralidad del centro fluorado. Por otra parte, desde el punto de vista de la síntesis asimétrica, sería

210. Zhang, W.; Zhu, L.; Hu, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10569.

211. Prakash, G. K. S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 557.

interesante que dicho carbanión fuera un centro proquiral y configuracionalmente estable, dadas las consecuencias estereoquímicas que ello supondría.

5.3.-OBJETIVOS

Con estos antecedentes y las limitaciones comentadas, nos planteamos llevar a cabo los siguientes objetivos:

1) Sintetizar de manera rápida y eficaz el α -monofluorsulfinilbencil derivado (S)-**58** (Figura 5.10).

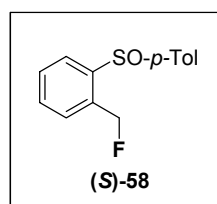
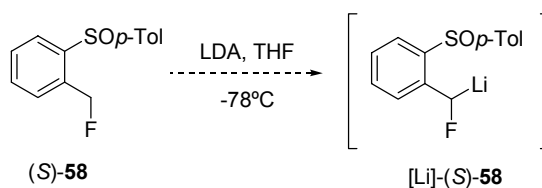


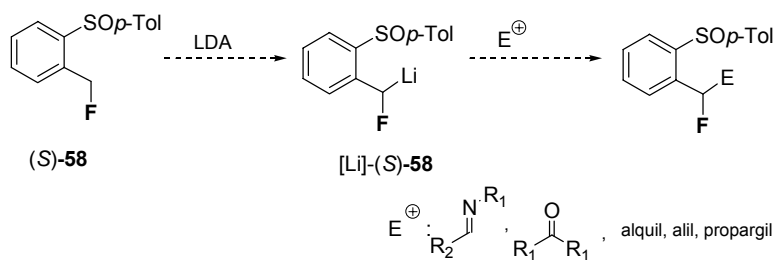
Figura 5.10

2) Evaluar la estabilidad química y configuracional del carbanión fluorado de litio resultante, [Li]-(S)-**58** (Esquema 5.11).



Esquema 5.11

3) Estudiar la reactividad y estereoselectividad con que evoluciona este carbanión [Li]-(S)-**58** en presencia diferentes electrófilos, entre ellos compuestos carbonílicos e iminas, que permitirían obtener flúoralcoholes y flúoraminas ópticamente activos en una sólo etapa de reacción (Esquema 5.12).

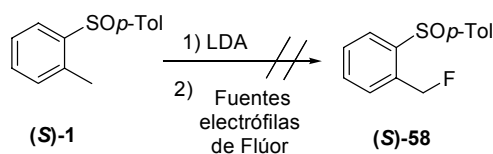


Esquema 5.12

5.4.-RESULTADOS

5.4.1.-Síntesis de α -monofluorsulfinilbencil derivado (S)-58

Abordamos, en primer lugar, la síntesis de (S)-58 a partir de (S)-*p*-tolilsulfiniltolueno (S)-1 con la metodología de la fluoración electrófila. Una vez formado el carbanión, con LDA a -78°C , intentamos su reacción con diferentes fuentes de flúor electrófilo (NFSI and Selectflúor entre otro) (Esquema 5.13),¹⁸⁵ aunque todos ellos fueron fallidos, recuperándose tras la protonación el sulfóxido de partida.



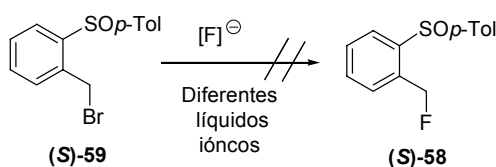
Esquema 5.13

En los últimos años han aparecido en la literatura sustituciones nucleófilas de compuestos bromados (en especial de bromuros becílicos) utilizando fluoruros (CsF y KF, entre otros) y diferentes líquidos iónicos.²¹² Cuando se aplicaron estas condiciones al bromuro *orto*-sulfinibencílico (S)-58, no se obtuvo ninguna cantidad

185. Ma, J. A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119.

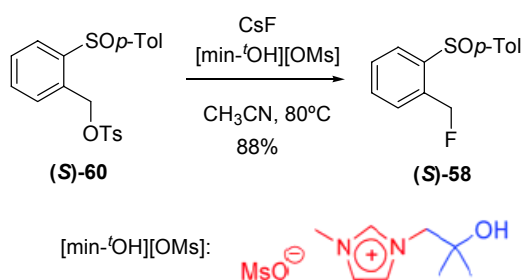
212. Murraya, C. B.; Sandforda, G.; Kornb, S. R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 81. (b) Kim, J.; Shreeve, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2728 y referencias citadas en él. (c) Kitazume, T.; Ebata, T. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1509.

apreciable del fluoruro deseado, sino únicamente alcohol bencílico derivado y el sulfóxido de partida (Esquema 5.14).



Esquema 5.14

Recientemente, *Chi* y *col.*²¹³ han desarrollado un nuevo líquido iónico que facilita la sustitución de tosilatos bencílicos con CsF. La síntesis del tosilato *orto*-sulfinilbencílico (S)-**60** había sido optimizada en nuestro grupo para introducir el grupo CN- en la posición bencílica.²¹⁴ Una vez sintetizado el líquido iónico requerido, [min-^tOH][OMs], siguiendo la metodología de *Chi*, estudiamos la reacción de sustitución nucleófila del tosilato (S)-**60** con 5 equivalentes de CsF y 0.5 equivalentes de dicho líquido iónico en CH₃CN a 80°C (Esquema 5.15). El resultado fue excepcional, obteniéndose el compuesto (S)-**58** deseado en un 88% de rendimiento tras 2 horas de reacción. A diferencia de sus homólogos bromuros y yoduros sintetizados, el fluóderivado (S)-**58** resultó ser un sólido blanco muy estable a temperatura ambiente.



Esquema 5.15

Es interesante destacar que para que la reacción de sustitución transcurra adecuadamente y no genere productos secundarios (principalmente alcohol bencílico), se deben utilizar condiciones lo más anhidras posible. En especial el

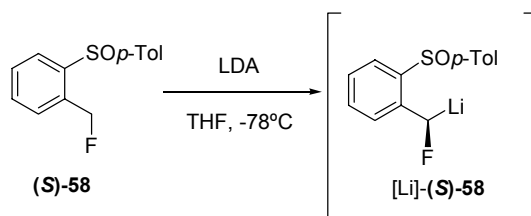
213. Shinde, S. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 733.

214. Tesis Doctoral del Dr. Francisco Tato. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. 2007.

líquido iónico (que se sintetiza en agua) debe secarse a vacío durante 3 ó 4 días. La reacción de este peculiar compuesto organofluorado se llevo a cabo en escala de 5 gramos sin observar una disminución en el rendimiento, aumentando 2 a 4 horas el tiempo de reacción.

5.4.2.-Evaluación de la estabilidad del carbanión derivado de (S)-58

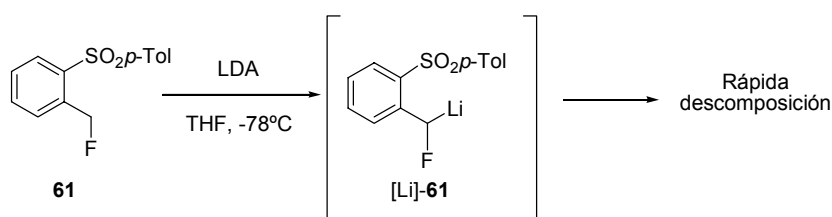
Una vez encontrado un método de síntesis simple y en escala multagramo del fluoruro objetivo nos propusimos evaluar la capacidad de estabilizar del grupo sulfinilo de este nuevo carbanión. Aplicando las condiciones estándar que hasta el momento se han usado para generar los distintos aniones bencílicos, es decir con 1.2 equivalentes de LDA en THF a -78°C , generamos el carbanión bencílico de litio [Li]-(S)-1 (Esquema 5.16). El color morado intenso, característico de todos estos aniones, se aprecia inmediatamente y se mantiene, a esa temperatura, durante al menos de una hora. Este resultado sugiere una estabilidad química suficiente para llevar a cabo reacciones con distintos electrófilos en condiciones controladas.



Esquema 5.16

Las razones de esta aparente estabilidad hay que buscarlas en la capacidad del grupo sulfinilo para asociarse al metal del carbanión, formando especies queladas más estables (Esquema 5.16). Varias pruebas se realizaron para confirmar esta hipótesis. Por una parte, llevamos a cabo la preparación de la sulfona **4** y estudiamos la estabilidad de sus carbaniones. La oxidación de (S)-1 con 1.1 equivalentes de *m*-CPBA proporciona **4** en rendimiento cuantitativo. Cuando se aplican las condiciones anteriores a este sulfonil derivado, se obtiene una disolución color verde (Esquema 5.17), cuyo espectro de ^1H -RMN, que revela la formación de una mezcla compleja de reacción, que indica la inestabilidad del anión fluorado derivado de **4** y su rápida descomposición. Dado que el efecto electrónico del grupo sulfinilo es más eficaz que el del sulfonilo para estabilizar los aniones bencílicos, los resultados obtenidos apuntan a que el principal factor estabilizante de {Li}-(S)-1 es la

asociación del oxígeno sulfinílico con el litio formando un quelato (el oxígeno sulfonílico es mucho menos eficaz en este tipo de asociaciones).



Esquema 5.17

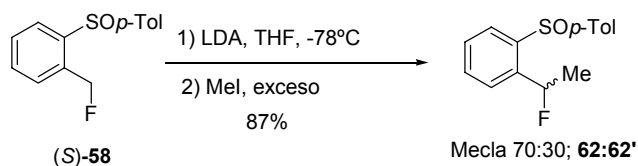
Por otra parte, también se ha estudiado el efecto, sobre la estabilidad del anión, de la adición de agentes capaces de secuestrar al átomo de litio, tales como 12-corona-4 y HMPA. Una vez formado **[Li]-(S)-58**, se adicionan, 1.2 equivalentes de 12-corona-4 ó 6 equivalentes de HMPA. La disolución torna de morada a verde evidenciando su descomposición. Esto indica que la eliminación del litio produce una desestabilización notable del anión provocando su rápida descomposición. La protonación de la disolución resultante permite recuperar el material de partida. Cuando se realiza esta prueba con el anión bencílico portador de un metilo (**S**)-**2**, no se observa descomposición en absoluto, sino simplemente pérdida de control estereoquímico. Este dato indica que el anión fluorado libre de litio es más ácido que el no fluorado, lo que promueve la reacción ácido-base con la diisopropilamina favoreciendo la protonación del carbanión. El grupo sulfinilo y el átomo de litio son ambos, dos elementos fundamentales para la estabilización de este nuevo bencilcarbanión.

5.4.3.-Reacción de (**S**)-**58** con diferentes electrófilos

Reacciones de alquilación

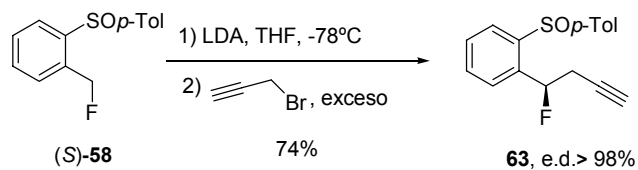
El siguiente paso es conocer la reactividad de este anión fluorado, así como el control estereoquímico que ejerce el grupo sulfinilo en estas reacciones. La primera reacción estudiada fue la metilación. Una vez formado el anión con LDA a -78°C adicionamos MeI en exceso (Esquema 5.18), observándose una rápida desaparición del color morado indicativa de la separación del anión. El compuesto metilado **62** se obtiene en un 87% de rendimiento. Lamentablemente, el control estereoquímico de la reacción fue solo moderado observándose la formación de una mezcla de

diastereoisómeros, **62:62'**, en una relación 70:30. Esto no es sorprendente dado que resultados similares se habían obtenido en la alquilación del sulfoxido (S)-**2**.⁵⁷



Esquema 5.17

Por otro lado, cuando la misma reacción se lleva cabo con bromuro de propargílico se obtiene el fluoruro homopropargílico **63** en un 74% de rendimiento, pero en este caso con una total diastereoselectividad (Esquema 5.18).



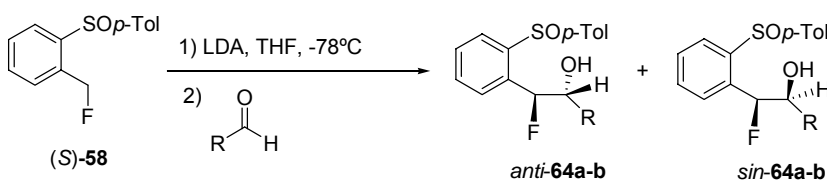
Esquema 5.18

Este ejemplo constituye el primer caso de un carbanión fluorado donde un grupo sulfinilo remoto controla totalmente su configuración. A continuación probamos otros electrófilos que expanden el abanico de posibilidades de esta reacción.

Reacción con compuestos carbonílicos: síntesis de flúoralcoholes

Los siguientes electrófilos que se examinaron fueron los compuestos carbonílicos. La reacción del [Li]-(S)-**58** con isobutiraldehído y benzaldehído proporciona los resultados que muestra la Tabla 5.1.

57. García Ruano, J. L.; Aranda, M. T.; Puente, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10099.

Tabla 5.1 Reacción de (S)-1 con aldehídos.


Entrada	R-	Prop. diast. (anti:sin) ^a	Producto	Rto.(%)
1	<i>i</i> -Pr	80:20	<i>anti</i> -64a/ <i>sin</i> -64a	81
2	Ph-	85:15	<i>anti</i> -64b/ <i>sin</i> -64b	76 ^{b,c}

^a Medido por ¹H-RMN. ^b Rendimiento global. ^c Mezcla inseparable.

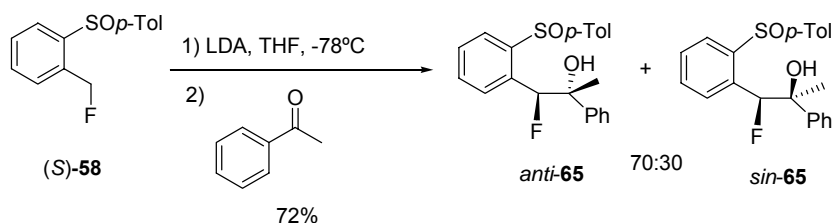
La adición transcurre bien para ambos tipos de aldehídos, tanto alifáticos como aromáticos. Para el isobutiraldehído se obtiene una mezcla de diastereoisómeros separables *anti*-64a/*sin*-64a en una relación 80:20 y con un rendimiento global de 81%. (Entrada 1, Tabla 5.1). Cuando se utiliza benzaldehído, la relación diastereoisomérica ahora es de 85:15 para los compuestos *anti*-64b/*sin*-64b en un rendimiento global de 76%, en este caso no son separables por columna cromatográfica (Entrada 2, Tabla 5.1). Los resultados son similares a los obtenidos en la reacción original donde se utilizaba el sulfóxido (S)-2, tanto en estereoselectividad como en rendimiento. Realizada la asignación configuracional se puede establecer que el grupo sulfinilo controla totalmente la estereoquímica del centro bencílico y, solo parcialmente, la del carbono hidroxílico de forma análoga a como sucedía en las reacciones con (S)-2.³⁷

Similares rendimientos químicos y estereoquímicos se alcanzan cuando se lleva a cabo la reacción con acetofenona (Esquema 5.19). La adición proporciona una mezcla, separable por columna cromatográfica, de diastereoisómeros *anti*-65/*sin*-65 en una relación 70:30 (medida por ¹H-RMN) y 72% de rendimiento global (Esquema 5.19). Igualmente que ocurría con el sulfóxido (S)-2, la adición a cetonas proporciona diastereoselectividades más bajas. Es de destacar que este comportamiento es muy diferente con los bromos e yododerivados.²¹⁵ En estos casos el control de la

37. García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fisher, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2736.

215. (a) Arroyo, Y.; Meana, A.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García-Ruano, J. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8525. (b) Arroyo, Y.; Meana, A.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2151.

estereoselectividad es muy acusado, esto es debido, probablemente, a que las especies litiadas son muy diferentes. Los compuestos halogenados son planos y no quelados y los fluorados piramidalizados quelados (como se dedujo de los cálculos teóricos realizados)



Esquema 5.19

Por lo tanto, el nuevo carbanión fluorado proporciona una síntesis eficaz de flúoralcoholes enantioméricamente puros, generando dos centros quirales en una sola etapa de reacción.

Reacción con iminas: síntesis de flúoraminas

Con la misma filosofía, para obtener las flúoraminas, llevamos a cabo la reacción de adición sobre distinto tipo de iminas. Los buenos resultados obtenidos en la reacción de *orto*-sulfinilcarbaniones con la *N*-sulfiniliminas nos incitó a utilizar éstas en primer lugar. La reacción de [Li]-(S)-58 con la *N*-sulfinilaldiminas (S)-66a da lugar a la flúoramina *anti*-67a en un 81% de rendimiento (entrada 1, Tabla 5.2). El proceso es totalmente diastereoselectivo (r.d.: ≥98), como ocurría con otros carbaniones anteriormente ensayados, indicando que los reactivos utilizados constituyen el par cooperante. Por el contrario, cuando se lleva a cabo la reacción con la *N*-sulfinilaldimina de configuración contraria (*R*)-66a, se obtiene una mezcla de diastereoisómeros *anti*-67a/*sin*-67a en bajo rendimiento químico (42%) y con poca diastereoselectividad 60:40 (entrada 2, Tabla 5.2). Estos datos confirman que la combinación (*R*)-imina + (*S*)-sulfoxido constituyen el par no cooperante en esta doble inducción asimétrica. Igual que en los casos previamente estudiados, el sulfinilo del anión controla completamente el centro bencílico, mientras el de la imina es responsable de la estereoselectividad observada para el centro amínico, que es total cuando la configuración de ambos azufres es idéntica. La reacción da similares resultados, en diastereoselectividad y rendimiento químico, cuando se utilizan aldiminas aromáticas con grupos ligeramente atractores como 2-Br (en este caso

también *orto*-impedidas), y dadores de electrones como el 4-MeO- (entradas 4 y 5, respectivamente; Tabla 5.2).

El proceso se aplica también de manera satisfactoria a *N*-sulfinilaldiminas alifáticas, como es el caso de la imina (*S*)-**66b**, que contiene un grupo isopropilo. La reacción es totalmente diastereoselectiva y transcurre con un 79% de rendimiento (entrada 3, Tabla 5.2). También se produce la adición completamente estereoselectiva con la imina vinílica (*S*)-**66e**, sin observarse nada de producto de adición 1,4, con un rendimiento de 71% (entrada 6, Tabla 5.2).

Tabla 5.2. Reacción de (*S*)-**58** con distinto tipo de iminas

(*S*)-**58** 1) LDA, THF, -78°C *anti*-**67a-I** *syn*-**67a-I**

Entr.	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	<i>R</i> ³	Imina	<i>r.d</i> (%)	Prod. (Rto. %)
1	(<i>S</i>)- <i>p</i> -TolSO -	Ph-	H-	(<i>S</i>)- 66a	≥ 98	<i>anti</i> - 67a (81%)
2	(<i>R</i>)- <i>p</i> -TolSO -	Ph-	H-	(<i>R</i>)- 66a	60:40	<i>anti</i> - 67a / <i>sin</i> - 67a (42) ^a
3	(<i>S</i>)- <i>p</i> -TolSO -	<i>i</i> -Pr-	H-	(<i>S</i>)- 66b	≥ 98	<i>anti</i> - 67b (79%)
4	(<i>S</i>)- <i>p</i> -TolSO -	2-BrC ₆ H ₄ -	H-	(<i>S</i>)- 66c	≥ 98	<i>anti</i> - 67c (68%)
5	(<i>S</i>)- <i>p</i> -TolSO -	4-MeOC ₆ H ₄ -	H-	(<i>S</i>)- 66d	≥ 98	<i>anti</i> - 67d (74%)
6	(<i>S</i>)- <i>p</i> -TolSO -	PhCH=CH-	H-	(<i>S</i>)- 66e	≥ 98	<i>anti</i> - 67e (71%)
7	(<i>S</i>)- <i>p</i> -TolSO -	Ph-	Me-	(<i>S</i>)- 4b	≥ 98	<i>anti</i> - 67f (62%)
8	(<i>R</i>)- <i>p</i> -TolSO -	Ph-	Me-	(<i>R</i>)- 4b	≥ 98	<i>sin</i> - 67f (66%)
9	<i>p</i> -TolSO ₂ -	Ph-	H-	8b	70:30	<i>anti</i> - 67g / <i>sin</i> - 67g (82) ^a
10	Ph-	Ph-	H-	26a	85:15	<i>anti</i> - 67h / <i>sin</i> - 67h (73) ^a
11	2,4-diMeOC ₆ H ₄ -	Ph-	H-	26'I	10:90	<i>anti</i> - 67i / <i>sin</i> - 67i (66) ^a
12	4-CN C ₆ H ₄ -	Ph-	H-	26'b	≥ 98	<i>anti</i> - 67j (67)
13	4-MeOC ₆ H ₄ -	CF ₃ -	H-	LXVII	≥ 98	<i>anti</i> - 67k (84)
14	4-MeOC ₆ H ₄ -	CF ₃ -	Me-	LXVII	≥ 98	<i>anti</i> - 67l (68)

^a Rendimiento global.

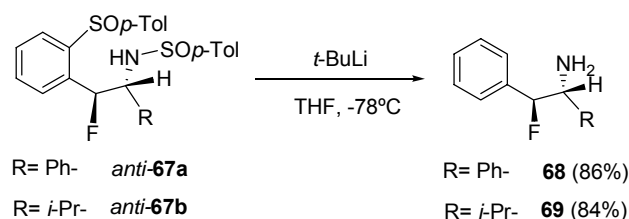
Similares resultados se obtienen con las *N*-sulfinilcetiminas (*S*)-**4b** y (*R*)-**4b**. En este caso, como ocurría para el sulfóxido (*S*)-**2**, la reacción es estereodivergente. La *N*-sulfinilcetiminas de configuración *S* da lugar a la flúoramina *anti*-**67f** en forma

totalmente diastereoselectiva con un 62% de rendimiento (entrada 7, Tabla 5.2), mientras que su isómero *sin*-**67f** se obtiene ópticamente pura, con un similar rendimiento (66%), cuando se utiliza la *N*-sulfinilcetiminas de configuración opuesta (entrada 8, Tabla 5.2). La reacción transcurre con la *N*-sulfonilaldimina **8b** buen rendimiento (82%) y moderada diastereoselectividad, dado que se forma una mezcla de 70:30 los diastereoisómeros *anti*-**67g**/*sin*-**67g**, inseparable por columna cromatográfica, en relación. Como sucedía con las reacciones anteriormente estudiadas, estos compuestos son epímeros en el carbono amínico, debido a que el *N*-sulfonilo no es capaz de controlar la configuración de carbono nitrogenado.

Siguiendo el estudio, ensayamos la reacción del carbanión derivado de (S)-**1** con diarilaldiminas. Cuando se utilizan las fenilbencilideniminas **26a** como electrófilos se obtiene una mezcla de diastereoisómeros *anti*-**67h**/*sin*-**67h** en una proporción 85:15, con un rendimiento global del 73% (entrada 10, Tabla 5.2). Es interesante comentar que los compuestos son separables por columna cromatográfica. Si comparamos este dato con el obtenido en el capítulo 3, cuando se utiliza el sulfóxido (S)-**2**, con un grupo metilo en la posición bencílica (relación de diastereoisómero 91:9 entrada 5, Tabla 3.5), contrasta que, en este caso, la diastereoselectividad es algo menor, probablemente debido al menor volumen estérico del átomo de flúor. Mejores resultados se obtienen cuando un grupo atractor de electrones (4-CN-) se sitúa en el anillo derivado del anilina, ya que produce una única flúoramina *anti*-**67j** en 67% de rendimiento en un proceso totalmente diastereoselectivo. Por otro lado, la iminas con grupos donadores de electrones (2,4-diMeO-) proporcionan mezclas de diastereoisómeros *anti*-**67i**/*sin*-**67i** en una relación 10:90 y un rendimiento del 66%. Estos resultados son similares a los conseguidos con el sulfóxido (S)-**2** (véase entrada 1 y 9, respectivamente; Tabla 3.6), lo que indica que en ambos casos existe una importante influencia de las interacciones de apilamiento de anillo sobre el curso estereoquímico de la reacción.

Por último, llevamos a cabo la reacción de (S)-**58** con iminas fluoradas con objetivo de ampliar el espectro estructural de estos compuestos y sintetizar flúoraminas conteniendo junto con el flúor bencílico grupos CF₃-, interesantes sustratos para posteriores ensayos biológicos. Las reacciones, tanto con aldminas fluoradas como con cetiminas, transcurren con resultados de excelentes, obteniéndose un único diastereoisómero tanto con aldminas (*anti*-**67k**, 84% de rendimiento) como con cetiminas (*anti*-**67l**, 68% de rendimiento), tal y como se recoge en las entradas 13 y 14 de la Tabla 5.2.

Para que la todas estas reacciones tengan aplicabilidad es necesario conseguir la desulfinilación de los productos de manera eficaz. Las reacciones de *anti*-**67a** con TFA/MeOH y Ni-Raney no produjeron desulfinilación de forma satisfactoria, contrastado así como los resultados obtenidos hasta el momento. Para nuestra sorpresa y como indica el esquema 5.20, la reacción de *anti*-**67a** con 3.3 equivalentes de *t*-BuLi produce la eliminación de los dos inductores quirales en una sola etapa de reacción con un excelente rendimiento (86%) (Esquema 5.20). También se aplicó con éxito este procedimiento a la amina proveniente de la imina alifática *anti*-**67b**. En ambos casos no se observa epimerización de los centros quirales presentes y el método proporciona las fenetilaminas fluoradas en muy buenos rendimientos químicos.



Esquema 5.20

Por lo tanto, este nuevo carbanión fluorado también proporciona una síntesis eficaz de flúoraminas enantioméricamente puras. La posterior desulfinilación de ambos grupos sulfinilo con *t*-BuLi conduce a fenetilaminas fluoradas en rendimientos y diastereoselectividades excelentes.

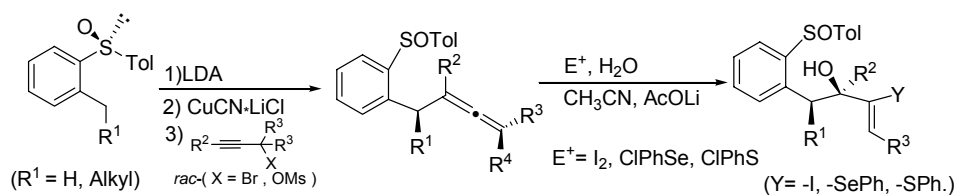
Otras reacciones:

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una nueva metodología de síntesis de alenos con quiralidad central y axial.²¹⁶ Esto se ha conseguido por transmetalación del habitual carbanión de litio con un complejo de [Cu] y posterior reacción de SN_2' con diferentes bromuros o tosilatos propargílicos (Esquema 5.21).²¹⁷ La reacción ha permitido sintetizar por primera vez alenos con centros quirales contiguos al sistema π , gracias al carácter proquiral del cuprato. Una resolución cinética dinámica sobre el derivado propargílico determina la generación de alenos con ambos tipos de quiralidad (axial y central) en un solo proceso y con una alta diastereoselectividad. También, como importante aplicación, se ha llevado a

216. Tesis doctoral de Vanesa Marcos, en curso.

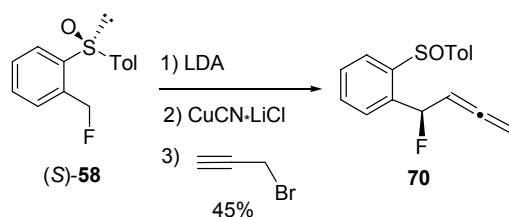
217. García Ruano, J. L.; Marcos, V.; Alemán, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6836.

cabo la iodohidroxilación diastereoselectiva de estos alenos con muy buenos resultados (Esquema 5.21).²¹⁸



Esquema 5.21

Con el fin de comprobar si estos procesos son aplicables a los bencilcarbaniones fluorados, llevamos a cabo la transmetalación {Li}-(S)-**58** con la misma fuente de cobre que habitualmente empleamos en el estudio anterior, CuCN·LiCl. Observada la transmetalación (cambio del color morado a naranja), se añade exceso de bromuro de propargilo, dando lugar al aleno monofluorado **70** en un rendimiento del 45% (Esquema 5.22).²¹⁹ La reacción, como ocurría con el sulfóxido (S)-**2**, no es totalmente diastereoselectiva, y se obtiene una mezcla 90:10, inseparable por cromatografía en columna, de epímeros en el carbono bencilico. El compuesto mayoritario, por similitud a los estudios anteriores, fue asignado como se indica en el esquema 5.22.



Esquema 5.22

Esta reacción apunta a que nos encontramos en presencia del primer cuprato monofluorado proquiral y, tras una revisión bibliográfica, podemos afirmar que hemos preparado el primer α -flúor-alkilaleno óptimamente puro.

Lamentablemente, cuando el aleno **70** se trata con las condiciones estandar de iodohidroxilación desarrolladas anteriormente no se observa reacción,

218. García Ruano, J. L.; Marcos, V.; Aleman, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3155.

219. Las condiciones de transmetalación (fuente de Cu, equivalente, etc...) no han sido optimizadas.

recuperandose inalterado el material de partida. Probablemente, la presencia del fúor altera la reactividad del aleno **70**, impidiendo su evolución en el sentido esperado.

5.4.4.-Determinación de la configuración

Una vez realizada la síntesis de los sustratos se procedió a su asignación configuracional. Para ello, se realizó la cristalización de un cabeza de serie, el compuesto *anti*-**67b**,²²⁰ y se llevo a cabo su análisis por difracción de rayos X. De esta manera se estableció inequívocamente que la configuración absoluta del carbono quiral amínico es *R*, y la del correspondiente centro bencílico es *S* (Figura 5.11). El resto de los productos *anti* se asignaron sobre la base de que el curso estereoquímico de todas las reacciones transcurre de forma similar.

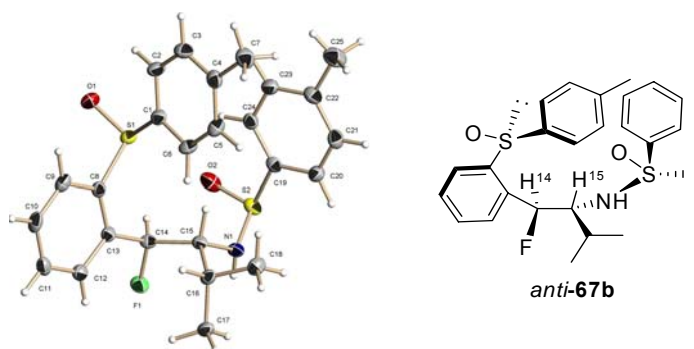


Figura 5.11

Esta asignación está en consonancia con la esperada admitiendo que el anión fluorado evoluciona de forma similar a otros *orto*-sulfinilbencilcarbaniones, estudiados anteriormente. Sobre esta base, hemos asignado las configuraciones absolutas de los flúoralcoholes, las flúoraminas y los otros compuestos fluorados preparados en este capítulo.

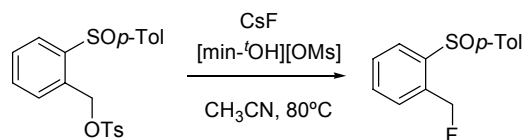
5.5. PARTE EXPERIMENTAL

5.5.1. Técnicas y métodos generales

220. Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de *anti*-**67b** fue depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (número de depósito CCDC 713448).

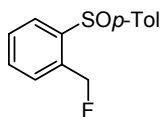
Se utilizaron las técnicas y métodos generales descritos en el capítulo 2 (epígrafe 2.5.2 y 2.5.2).

5.5.2 Procedimiento general para la síntesis del fluoruro bencílico (S)-58



Sobre una disolución del tosilderivado (S)-60 (1.0 mmol) en 3.0 de CH₃CN y el líquido iónico [min-tOH][OMs] (0.5 mmol) se añade, bajo campana de argón, CsF (3.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo. Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añaden 3 mL de H₂O y 10 mL de Et₂O. El crudo de reacción se extrae con Et₂O (2x10 mL). Finalmente la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto se obtiene puro por purificación en columna cromatográfica, utilizando como eluyente 3:1 Hexano/acetato de etilo.

1-(Bromomethyl)-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]benzene (S)-58



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general.

Rendimiento: 88%

Pf.: 123-125 °C.

[α]_D²⁰: - 64.71 (c= 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 5.48 (ddd, *J* = 36.2, 11.6, 4.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

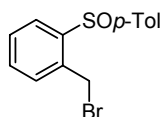
¹³C-NMR (75 MHz): 144.1, 141.6, 139.6, 131.6, 131.3, 130.0, 130.6, 128.7 (d, *J* = 8,8 Hz), 125.5 (d, *J* = 13,1Hz), 125.1, 80.2 (d, *J* = 167.8 Hz), 21.3.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -206.7 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 249 (M+1, 100), 229 (53), 79 (23).

Análisis elemental: calculado para $C_{14}H_{13}FOS$: C, 67.72; H, 5.28; S, 12.91. Encontrado: C, 68.26; H, 5.26; ; S, 12.94.

1-(Bromometil)-2-[(S)-p-tolilsulfinil]benceno (S)-59



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el *procedimiento general*: sobre una disolución del estano becliderivado (0.2 mmol) en 3mL de CCl_4 , a temperatura ambiente y en ausencia de luz, se añade Br_2 (0.9 mmol). Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añade MeOH (3mL) y KF (1g) para precipitar las sales de estaño y el crudo se filtra por celita. El compuesto se obtiene puro por purificación cromatográfica utilizando como eluyente 2:1 Hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 78%

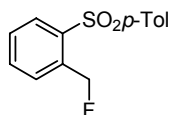
$[\alpha]_D^{20}$: - 110.7 (c 1.3, $CHCl_3$).

1H -NMR (200 MHz): 7.81 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

^{13}C -NMR (50 MHz): 143.8, 141.5, 140.8, 135.7, 131.3, 130.9, 129.8, 129.6, 125.7, 125.3, 28.0, 21.1.

Análisis elemental: calculado para $C_{14}H_{13}OS$: C, 54.38; H, 4.24. Encontrado: C, 55.10; H, 4.53.

1-(Fluorometil)-2-tosilbenceno (61)



Se obtiene, como un sólido blanco, por oxidación de (S)-58 utilizando 1.1 equiv. de *m*-CPBA en 3 mL de CH_2Cl_2 . El tratamiento del crudo de reacción de una disolución al 40% de bisulfito sódico y posterior lavado con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (3x25mL) proporcionan el producto puro.

Rendimiento: 100%

Pf.: 123-125 °C.

1H -NMR (300 MHz): 8.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J = 47.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

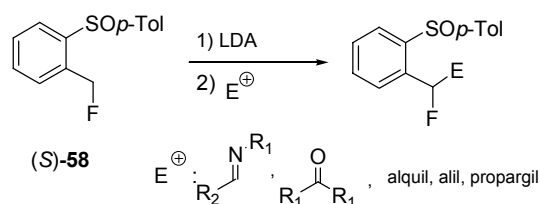
^{13}C -NMR (75 MHz): 144.5, 138.0, 137.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.4$ Hz), 136.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.5$ Hz), 133.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz), 129.9, 129.4, 128.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz), 127.7, 127.4, 80.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 169.4$ Hz), 21.6.

^{19}F -NMR (282.4 MHz): 20.3 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 287 ($M+1$, 100), 245 (60), 79 (81).

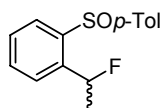
EMAR [$M+1$]: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_2\text{S}$: 287.0507; encontrado 287.0512.

5.5.3 Procedimiento general de la reacción de (S)-1 con diferentes electrófilos



Sobre una disolución de LDA, formada a partir de *n*-BuLi (0.6 mmol, 2.3 M en hexano) y $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.9 mmol) en 2 mL de THF a 0 °C y enfriada después de 15 min. a -78 °C, se añade una disolución del sulfóxido (S)-1 (0.50 mmol) en THF (2 mL). Transcurridos 15 min. se añade el correspondiente electrófilo (0.55 mmol) disuelto en 1 mL de THF a -78 °C. Cuando la reacción se completa, controlada por TLC, la mezcla se hidroliza (1 mL de H_2O), se extrae (3x10 mL Et_2O), se lava (2x10 mL NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO_4). El disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

1-[(*R/S*)-1-Fluoroetil]-2-[(*SS*)-*p*-tolilsulfinil]benceno (62/62')



Se obtiene como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (70:30) siguiendo el procedimiento general a partir de (S)-1 y MeI. La mezcla se aísla como un aceite incoloro, y se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 87%

Diastereoisómero mayoritario:

¹H-NMR (300 MHz): 7.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.88 (dc, $J = 27.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (dd, $J = 16.9, 6.5$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 141.9 (d, $J_{C-F} = 3.8$ Hz), 141.6, 139.7 (d, $J_{C-F} = 20.7$ Hz), 131.4, 130.0, 129.4 (d, $J_{C-F} = 1.6$ Hz), 126.4 (d, $J_{C-F} = 7.6$ Hz), 125.9, 125.6, 125.2, 87.6 (d, $J_{C-F} = 169.1$ Hz), 22.6 (d, $J_{C-F} = 25.6$ Hz), 21.3.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -163.1 (s, 1F).

Diastereoisómero minoritario:

¹H-NMR (300 MHz): 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.77 (dc, $J = 27.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.60 (dd, $J = 17.3, 6.5$ Hz, 3H).

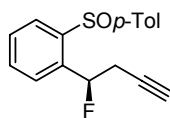
¹³C-NMR (75 MHz): 142.9 (d, $J_{C-F} = 3.8$ Hz), 141.7, 138.9 (d, $J_{C-F} = 20.1$ Hz), 131.5, 130.0, 129.7 (d, $J_{C-F} = 1.6$ Hz), 125.7, 125.6, 125.6 (d, $J_{C-F} = 7.4$ Hz), 125.2, 85.5 (d, $J_{C-F} = 169.2$ Hz), 22.8 (d, $J_{C-F} = 24.4$ Hz), 21.3.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -164.9 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 263 (M+1, 10), 243 (100), 149 (24).

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₅H₁₆FOS: 263.0899; encontrado: 263.0900.

1-[(R)-1-Fluorobut-3-ynil]-2-[(S)-p-tolilsulfinil]benceno (63)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general usando (S)-**1** y bromuro de propargilo. El producto se aísla tras purificación en columna cromatográfica con acetato de etilo: hexano 2:1.

Rendimiento: 74%

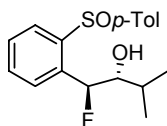
$[\alpha]_D^{20}$: - 15.0 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 7.95 (d, $J = 6.51$ Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.88 (dc, $J = 34.1, 4.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.50-2.26 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 16.9$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz): 142.4, 141.9 (d, J_{C-F} = 29.3 Hz), 131.7, 130.2, 130.0, 129.8, 128.4, 127.2 (d, J_{C-F} = 7.7 Hz), 125.9, 125.8, 87.2 (d, J_{C-F} = 177.6 Hz), 77.2, 71.4, 27.3 (d, J_{C-F} = 12.4 Hz), 21.4.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -169.8 (s, 1F).

(1*S*,2*R*)-1-Fluoro-3-metil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butan-2-ol (*anti*-64a)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-1 y isobutiraldehído. La producto se aísla como un aceite incoloro, por cromatografía en columna, utilizando como eluyente un mezcla 3:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 65%

$[\alpha]_D^{20}$: - 37.0 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.72 (dd, J = 37.6, 8.1 Hz, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

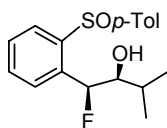
¹³C-NMR (75 MHz): 142.0 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz), 141.1, 141.0, 140.5, 139.7 (d, J_{C-F} = 20.2 Hz), 132.7, 128.9 (d, J_{C-F} = 6.3 Hz), 128.3, 124.6, 88.4 (d, J_{C-F} = 174.3 Hz), 78.2 (d, J_{C-F} = 44.8 Hz), 30.0, 21.7, 21.3, 14.9.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -180.1 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 321 (M+1, 100), 301 (96), 149 (32).

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₈H₂₂FO₂S: 321.1311; encontrado: 321.1319.

(1*R*,2*R*)-1-Fluoro-3-metil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butan-2-ol (*sin*-64a)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-58 y isobutiraldehído. La producto se aísla como un aceite incoloro, por cromatografía en columna utilizando, como eluyente una mezcla 3:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 16%

$[\alpha]_D^{20}$: - 144.8 (c 0.5, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.86 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.84 (dd, $J = 42.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 22.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (sa, 1H), 1.69 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

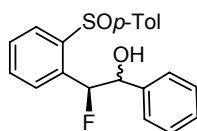
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 142.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 141.5, 136.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz), 131.3, 129.9, 129.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.1$ Hz), 128.4, 128.3, 126.6, 125.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.1$ Hz), 92.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 174.9$ Hz), 78.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 30.2$ Hz), 30.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 21.4, 19.7, 17.7.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -187.6 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 321 ($M+1$, 100), 301 (25), 149 (18).

EMAR [$M+1$]: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FO}_2\text{S}$: 321.1307; encontrado: 321.1319.

(1*R*/1*S*,2*S*)-2-Fluoro-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}etanol (*anti*-64b/sin-64b)



Se obtiene como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (85:15) siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-58 y benzaldehído. La mezcla se aísla como un aceite incoloro, y se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente 3:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 76%

Diastereoisómero mayoritario:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.23-6.93 (m, 4H), 5.90 (dd, $J = 37.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 5.6$ Hz), 2.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 141.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.8$ Hz), 140.3, 138.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.8$ Hz), 132.4, 130.1 (2C), 129.2, 126.4 128.4 (2C), 128.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz), 127.1, 124.8, 91.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 177.1$ Hz), 76.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 28.9$ Hz), 21.2.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -179.1 (s, 1F).

Diastereoisómero minoritario:

¹H-NMR (300 MHz): 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.23-6.93 (m, 4H), 5.98 (dd, $J = 39.8, 6.3$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 6.4, 6.4$, 1H), 4.35 (d, $J = 5.6$ Hz), 2.27 (s, 3H).

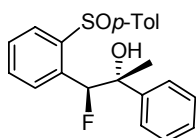
¹³C-NMR (75 MHz): 142.2 (d, $J_{C-F} = 10.1$ Hz), 140.3, 138.4 (d, $J_{C-F} = 21.1$ Hz), 131.1, 129.9 (2C), 128.5, 128.4 (2C), 128.3 (d, $J_{C-F} = 1.6$ Hz), 127.3, 127.1, 125.1, 91.2 (d, $J_{C-F} = 176.3$ Hz), 76.5 (d, $J_{C-F} = 30.2$ Hz), 21.2.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -176.2 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 355 (M+1, 33), 337 (60), 149 (45).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{21}H_{20}FO_2S$: 355.1151; encontrado: 355.1162.

(1*S*,2*R*)-1-Fluoro-2-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-ol (*anti*-65)



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-**58** y acetofenona. La producto se aísla, como un aceite incoloro, por cromatografía en columna utilizando como eluyente 3:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 51%

$[\alpha]_D^{20}$: -86.4 (c 0.75, $CHCl_3$).

¹H-NMR (300 MHz): 7.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J =$ Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 44.8$ Hz, 1H), 4.76 (sa, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

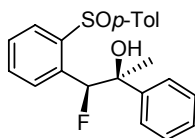
¹³C-NMR (75 MHz): 146.1, 142.8 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz), 141.0, 140.3, 137.1, 136.8, 131.5, 129.9, 129.7 (d, $J_{C-F} = 8.9$ Hz), 129.0, 128.1, 127.3, 125.7, 124.8, 93.3 (d, $J_{C-F} = 182.6$ Hz), 77.6 (d, $J_{C-F} = 28.1$ Hz), 22.5, 21.2.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -179.4 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 369 ($M+1$, 100), 351 (67), 149 (20).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{22}H_{22}FO_2S$: 369.1307; encontrado: 369.1319.

(1*R*,2*R*)-1-Fluoro-2-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-ol (*sin*-65)



Se obtiene como diastereoisómero minoritario siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-**58** y acetofenona. La producto se aísla, como un aceite incoloro, por cromatografía en columna utilizando como eluyente 3:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 22%

$[\alpha]_D^{20}$: -6.7 (c 0.6, $CHCl_3$).

1H -NMR (300 MHz): 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.19-7.14 (m, 9H), 5.92 (d, J = 45.4 Hz, 1H), 4.60 (sa, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

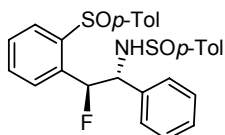
^{13}C -NMR (75 MHz): 142.2 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz), 141.6 (d, J_{C-F} = 19.7 Hz), 140.6, 136.7 (d, J_{C-F} = 21.9 Hz), 131.1, 130.0, 129.9, 128.8, 127.8, 127.4, 127.2, 127.1 (d, J_{C-F} = 2.2 Hz), 125.4, 124.7, 92.3 (d, J_{C-F} = 181.5 Hz), 74.7 (d, J_{C-F} = 23.5 Hz), 31.5, 22.6.

^{19}F -NMR (282.4 MHz): -179.1 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 369 ($M+1$, 85), 149 (100).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{22}H_{22}FO_2S$: 369.1304; encontrado: 369.1319.

***N*-(1*S*,2*R*)-1-Fluoro-2-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-il-(*S*)-*p*-tolilsulfinamida (*anti*-67a)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-**58** y la *N*-sulfinilimina (*S*)-**66a**. La producto se aísla, como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 2:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 81%

P.f.: 133-135°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +62.2 ($c=1$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.90 (dd, $J=3.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21-7.00 (m, 6H), 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 5H), 6.21 (dd, $J=32.8, 7.3$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.42 (dt, $J=7.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

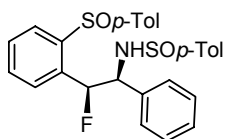
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 141.6 (d, $J_{\text{C-F}}=3.8$ Hz), 141.4, 141.1, 140.8, 139.3, 137.3 (d, $J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 132.2, 130.1 (2C), 129.3, 128.9, 128.9 (2C), 128.0, 127.7, 127.4 (d, $J_{\text{C-F}}=8.7$ Hz), 125.9, 125.1, 90.8 (d, $J_{\text{C-F}}=177.1$ Hz), 61.1 (d, $J_{\text{C-F}}=28.4$ Hz), 21.3, 21.2.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -180.2 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 492 ($M+1$, 100), 79 (12).

EMAR [$M+1$]: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FNO}_2\text{S}_2$: 492.1463; encontrado: 492.1461.

***N*-(1*S*,2*S*)-1-Fluoro-2-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-il-(*R*)-*p*-tolilsulfonamida (*sin*-67a)**

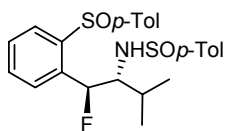


Se obtiene como una mezcla inseparables de diastereoisómeros (60:40) siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-58 y la *N*-sulfinilimina (*R*)-66a. La mezcla se aísla como un acetite incoloro tras cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento global: 42%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.89 (d, 6.5 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21-7.00 (m, 6H), 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 5H), 6.19 (dd, $J=32.8, 7.3$ Hz, 1H), 4.97 (dt, $J=7.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

***N*-(1*S*,2*R*)-1-Fluoro-3-metil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butan-2-il-(*S*)-*p*-tolilsulfonamida (*anti*-67b)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-58 y la *N*-

sulfinilimina (S)-**66b**. La producto se aísla como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 2:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 79%

P.f.: 133-135°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +52.0 ($c=0.8$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.82 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=8.9$ Hz, 4H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J=37.7, 8.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 0.96 (t, $J=6.8$ Hz, 6H).

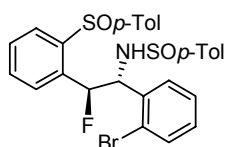
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 142.5, 142.3 (d, $J_{\text{C-F}}=2.9$ Hz), 141.3, 140.8 (d, $J_{\text{C-F}}=4.4$ Hz), 138.7 (d, $J_{\text{C-F}}=20.2$ Hz), 132.3, 129.9 (2C), 129.1 (2C), 128.4 (d, $J_{\text{C-F}}=7.1$ Hz), 127.6, 125.0, 124.9, 98.1 (d, $J_{\text{C-F}}=175.5$ Hz), 65.2 (d, $J_{\text{C-F}}=27.9$ Hz), 28.9, 21.2, 19.8, 16.2.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -175.3 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 458 ($M+1$, 83), 72 (20).

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FNO}_2\text{S}_2$: 458.1613; encontrado: 458.1618.

***N*-(1*R*,2*S*)-1-(2-Bromofenil)-2-fluoro-2-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}etil-(*S*)-*p*-tolilsulfinamida (*anti*-**67c**)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (S)-**58** y la *N*-sulfinilimina (S)-**66c**. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 3:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 68%

$[\alpha]_D^{20}$: +118.5 ($c=0.65$, CHCl_3).

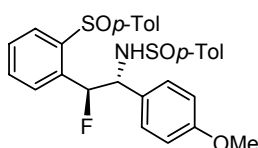
¹H-NMR (300 MHz): 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 6H), 6.96-6.87 (m, 3H), 6.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 37.9, 7.8$ Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 141.6 (d, $J_{C-F} = 3.8$ Hz), 141.3, 140.7, 140.6, 140.4, 138.9, 137.2 (d, $J_{C-F} = 21.3$ Hz), 132.5, 131.9, 130.1 (2C), 129.8, 129.3 (d, $J_{C-F} = 6.7$ Hz), 128.9 (2C), 128.8, 127.6, 127.4, 125.9, 124.9, 92.6 (d, $J_{C-F} = 177.4$ Hz), 56.9 (d, $J_{C-F} = 25.7$ Hz), 21.2, 21.4.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -180.1 (s, 1F).

EMAR [M+1]: Calculado para C₂₈H₂₆BrFNO₂S₂: 570.0585; encontrado: 570.0566.

***N*-(1*R*,2*S*)-2-Fluoro-1-(4-metoxifenil)-2-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}etil-(*S*)-*p*-tolilsulfinamida (*anti*-67d)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-58 y la *N*-sulfinilimina (*S*)-66d. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 4:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 74%

[α]_D²⁰: -62.3 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 7.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.12 (dd, $J = 38.9, 7.1$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

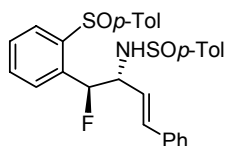
¹³C-NMR (75 MHz): 141.7 (d, $J_{C-F} = 3.2$ Hz), 140.9, 140.8, 140.6, 137.2 (d, $J_{C-F} = 20.3$ Hz), 132.1, 130.2, 129.6, 129.3 (d, $J_{C-F} = 6.7$ Hz), 127.3, 125.3, 125.8, 125.4, 125.3, 125.1, 113.7, 113.8, 113.6, 91.6 (d, $J_{C-F} = 176.4$ Hz), 56.9 (d, $J_{C-F} = 24.7$ Hz), 55.2, 21.4, 21.3.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -180.1 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 522 (M+1, 100), 149 (20), 79 (35).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{29}H_{29}FNO_3S_2$: 522.1552; encontrado: 522.1567.

***N*-(1*S*,2*R*,*E*)-1-Fluoro-4-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}but-3-en-2-il-(*S*)-*p*-tolilsulfinamida (*anti*-67e)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-58 y la *N*-sulfinilimina (*S*)-66e. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 71%

$[\alpha]_D^{20}$: -62.0 (c = 1.0, $CHCl_3$).

1H -NMR (300 MHz): 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.38-21 (m, 6H), 7.12-7.06 (m, 8H), 6.03 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 39.9, 6.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

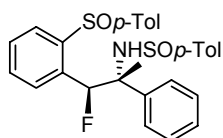
^{13}C -NMR (75 MHz): 142.1 (d, J_{C-F} = 3.3 Hz), 141.5, 141.1 (d, J_{C-F} = 5.6 Hz), 136.4 (d, J_{C-F} = 20.8 Hz), 136.2, 133.7, 131.8, 131.2, 130.0, 129.9, 129.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 126.9, 126.7, 125.8, 125.1, 91.6 (d, J_{C-F} = 177.2 Hz), 59.3 (d, J_{C-F} = 26.2 Hz), 21.3, 21.1.

^{19}F -NMR (282.4 MHz): -182.2 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 518 ($M+1$, 30), 309 (24), 132 (47).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{30}H_{29}FNO_2S_2$: 518.1621; encontrado: 518.1618.

***N*-(1*S*,2*R*)-1-Fluoro-2-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-il-(*S*)-*p*-tolilsulfinamida (*anti*-67f)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-58 y la *N*-sulfinilcetimina (*S*)-4b. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación cromatografía en columna utilizando, como eluyente una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 62%

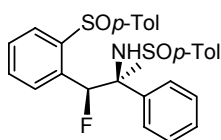
$[\alpha]_D^{20}$: -36.4 (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35-7.16 (m, 12H), 7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 45.4$ Hz, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.06 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 144.8, 143.4, 142.2, 141.1, 140.9, 138.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 133.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.7$ Hz), 130.0, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 129.0, 128.6, 128.3, 126.1, 125.3, 125.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 98.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 184.2$ Hz), 65.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 23.5, 21.4, 21.3.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -175.5 (s, 1F).

***N*-(1*S*,2*S*)-1-Fluoro-2-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-il-(*S*)-*p*-tolilsulfonamida (*sin*-67f)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general usando el sulfóxido (*S*)-**58** y la *N*-sulfinilcetimina (*R*)-**4b**. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación cromatografía en columna utilizando, como eluyente una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 66%

$[\alpha]_D^{20}$: -57.7 (c= 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 8H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J = 43.9$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

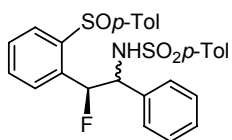
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 144.8, 142.9, 141.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.9$ Hz), 140.9, 140.6, 134.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.6$ Hz), 130.6, 130.0, 129.5, 129.7, 129.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 129.4, 128.2, 128.1, 127.9, 126.6, 125.4, 125.1, 96.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 183.7$ Hz), 64.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.9$ Hz), 22.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 21.4, 21.1.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -175.8 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 506 (M+1, 42), 309 (24), 139 (20), 120 (100).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{29}H_{29}FNO_2S_2$: 506.1622; encontrado: 506.1618.

***N*-(1*S*,2*S*/2*R*)-1-Fluoro-2-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}propan-2-il-*p*-toluensulfonamida (*anti*-67g/*sin*-67g)**



Se obtiene como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (70:30) siguiendo el procedimiento general, usando el sulfóxido (*S*)-58 y la *N*-sulfonilimina 8b. La mezcla se aísla, como un sólido blanco tras cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 2:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento global: 82%

Diastereoisómero mayoritario (anti-67g)

¹H-NMR (300 MHz): 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H), 7.32-7.13 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 5H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 37.1, 8.3$ Hz, 1H), 4.41 (dc, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 142.7 (d, $J_{C-F} = 2.3$ Hz), 142.1, 141.3, 139.2, 137.7 (d, $J_{C-F} = 18.0$ Hz), 136.1, 132.7, 131.4, 131.1, 129.9, 129.2, 128.9, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 124.6, 89.4 (d, $J_{C-F} = 176.0$ Hz), 62.4 (d, $J_{C-F} = 32.3$ Hz), 21.3, 21.2.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -179.9 (s, 1F).

Diastereoisómero minoritario (sin-67g)

¹H-NMR (300 MHz): 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 8H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.15 (dd, $J = 39.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23.

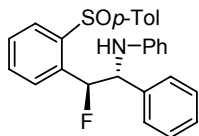
¹³C-NMR (75 MHz): 143.3, 141.8 (d, $J_{C-F} = 4.5$ Hz), 139.3, 138.2, 135.5 (d, $J_{C-F} = 20.8$ Hz), 131.6, 129.9, 129.5, 129.2, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 127.9, 127.6, 124.6, 91.4 (d, $J_{C-F} = 179.3$ Hz), 60.4 (d, $J_{C-F} = 47.0$ Hz), 21.3, 21.3.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -175.8 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 508 (M+1, 88), 149 (82).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{28}H_{27}FNO_3S_2$: 508.1399; encontrado: 508.1410.

***N*-(1*R*,2*S*)-2-Fluoro-1-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}feniletilbenzammina (*anti*-67h)**



Se obtiene como diastereoisómero mayoritario siguiendo el procedimiento general, usando el sulfóxido (*S*)-**58** y la *N*-sulfonilimina **26a**. La mezcla se aísla como un sólido amarillo tras purificación por cromatografía en columna utilizando, como eluyente una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento global: 62%.

$[\alpha]_D^{20}$: -141.3 (c = 1.0, $CHCl_3$).

1H -NMR (300 MHz): 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 7.19-7.11 (m, 10H), 6.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 39.6, 6.3 Hz, 1H), 5.38 (sa, 1H), 4.14 (dd, J = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

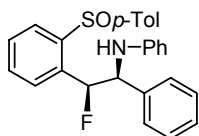
^{13}C -NMR (75 MHz): 146.1, 141.8, 141.7 (d, J_{C-F} = 4.4 Hz), 141.1, 141.0, 138.5, 137.3 (d, J_{C-F} = 21.3 Hz), 131.7, 130.3, 129.3, 128.7 (d, J_{C-F} = 7.8 Hz), 128.4, 128.1, 127.8, 126.8, 124.6, 117.3, 113.4, 89.7 (d, J_{C-F} = 176.6 Hz), 61.2 (d, J_{C-F} = 26.2 Hz), 21.4.

^{19}F -NMR (282.4 MHz): -181.5 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 430 ($M+1$, 100), 301 (48), 149 (48).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{27}H_{25}FNOS$: 430.1616; encontrado: 430.1613.

***N*-(1*S*,2*S*)-2-Fluoro-1-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}feniletilbenzammina (*sin*-67h)**



Se obtiene como diastereoisómeros minoritario siguiendo el procedimiento general, usando el sulfóxido (*S*)-**58** y la *N*-sulfonilimina **26a**. La mezcla se aísla como un sólido amarillo tras purificación por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento global: 11%.

$[\alpha]_D^{20}$: -12.4 (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 7.38-7.17 (m, 6H), 7.11-7.01 (m, 5H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 40.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 6.4, 1.7$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

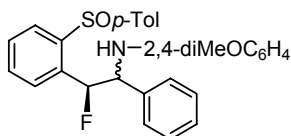
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 146.8, 143.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 142.7, 141.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 25.3$ Hz), 141.3, 134.7, 133.7, 130.4, 129.3, 128.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.7$ Hz), 128.4, 128.1, 127.8, 126.8, 124.6, 119.8, 118.1, 113.9, 93.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 179.8$ Hz), 62.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz), 21.4, 21.3.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -180.3 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 430 ($M+1$, 100), 301 (57), 149 (80).

EMAR [$M+1$]: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FNOS}$: 430.1615; encontrado: 430.1635.

***N*-(1*R*/1*S*,2*S*)-2-Fluoro-1-fenil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}feniletil-2,4-dimetoxibenzamina (*anti*-67i*sin*-67i)**



Se obtiene como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (10:90) siguiendo el procedimiento general, usando el sulfóxido (*S*)-58 y la arilimina 26'i. La mezcla se aísla como un sólido amarillo tras purificación cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento global: 66%

Diastereoisómero minoritario (anti-67i)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 40.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 152.2, 148.1, 143.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz), 141.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.6$ Hz), 139.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 136.1, 130.5, 130.2, 129.8, 129.4, 128.8, 128.2, 128.1, 127.5, 126.5, 126.3, 125.1, 111.7, 103.7, 98.9, 94.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 180.9$ Hz), 62.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz), 61.1, 55.4, 21.2.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -178.6 (s, 1F).

Diastereoisómero mayoritario (sin-67i)

¹H-NMR (300 MHz): 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 4H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 41.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 19.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

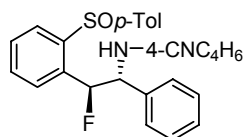
¹³C-NMR (75 MHz): 152.2, 148.0, 142.1 (d, $J_{C-F} = 3.4$ Hz), 141.9, 141.5, 137.4, 135.6 (d, $J_{C-F} = 21.3$ Hz), 130.5, 130.2, 129.8, 129.4, 128.5, 128.2, 127.9, 127.5, 126.3, 125.1, 111.5, 103.7, 98.9, 91.7 (d, $J_{C-F} = 179.3$ Hz), 62.4 (d, $J_{C-F} = 22.5$ Hz), 55.5, 55.2, 21.3.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -184.9 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 590 (M+1, 100), 301 (20), 149 (27).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{29}H_{29}FNO_3S$: 490.1838; encontrado: 490.1846.

4-(1*R*,2*S*)-2-Fluoro-1-fenil-2-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}etilaminobenzonitrilo (anti-67j)



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, usando el sulfóxido (*S*)-**158** y la arilimina **26'b**. La producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 4:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 67%

$[\alpha]_D^{20}$: -32.4 ($c = 0.7$, $CHCl_3$).

¹H-NMR (300 MHz): 7.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.26-7.15 (m, 7H), 7.13-7.10 (m, 3H), 6.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.00 (dd, $J = 37.9, 7.8$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

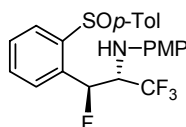
¹³C-NMR (75 MHz): 149.8, 141.7, 141.0 (d, $J_{C-F} = 4.3$ Hz), 140.2, 138.4, 138.3 (d, $J_{C-F} = 20.3$ Hz), 133.4, 133.3, 132.8, 130.4, 128.8, 128.7 (d, $J_{C-F} = 3.4$ Hz), 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 124.9, 120.5, 112.9, 92.4 (d, $J_{C-F} = 176.6$ Hz), 61.9 (d, $J_{C-F} = 28.4$ Hz), 21.3.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -180.1 (s, 1F).

EM (electrospray): m/z 455 ($M+1$, 100), 301 (11).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{28}H_{24}FN_2OS$: 455.1584; encontrado: 455.1587.

***N*-(2*S*,3*S*)-1,1,1,3-Tetrafluoro-3-{2-[(*S*)-*p*-tolylsulfinil]fenil}propan-2-il)-4-metoxibenzamina (*anti*-67k)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, usando el sulfóxido (*S*)-58 y la arilimina fluorada LXVII. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 4:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 84%

$[\alpha]_D^{20}$: -3.0 ($c=0.7$, $CHCl_3$).

1H -NMR (300 MHz): 7.68 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.27 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.01 (dd, $J=37.8, 8.5$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

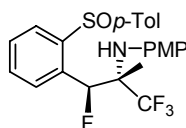
^{13}C -NMR (75 MHz): 152.7, 141.7, 141.6, 140.7, 139.9, 138.4, 136.4 (d, $J_{C-F}=20.8$ Hz), 132.6, 130.2, 129.6, 128.5, 125.1 (q, $J_{C-F}=218.5$ Hz), 124.5, 114.8, 114.5, 84.3 (d, $J_{C-F}=180.9$ Hz), 61.1 (m), 55.6, 21.3

^{19}F -NMR (282.4 MHz): -178.2 (s, 1F), -72.9 (s, 3F).

EM (electrospray): m/z 452 ($M+1$, 97), 279 (53), 149 (50).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{23}H_{22}F_4NO_2S$: 452.1297; encontrado: 452.1301.

***N*-(2*S*,3*S*)-1,1,1,3-Tetrafluoro-2-metil-3-{2-[(*S*)-*p*-tolylsulfinil]fenil}propan-2-il)-4-metoxibenzamina (*anti*-67l)**



Se obtiene como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general, usando el sulfóxido (*S*)-58 y la arilimina fluorada LXVII. El producto se aísla, como un sólido amarillo tras purificación cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 4:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 68%.

$[\alpha]_D^{20}$: -3.8 ($c=0.5$, CHCl_3).

P.f.: 132-135°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.79 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J=37.6$ Hz, 1H), 4.45 (sa, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

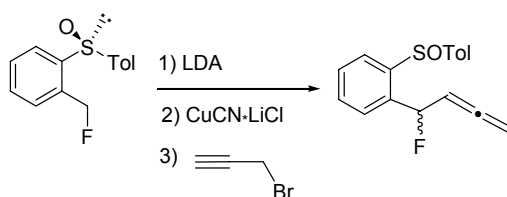
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): 155.8, 144.3 (d, $J_{\text{C-F}}=3.3$ Hz), 141.1, 140.8, 135.6 (d, $J_{\text{C-F}}=19.7$ Hz), 131.3, 129.9, 129.8, 129.5, 129.4, 129.2 (q, $J_{\text{C-F}}=217.5$ Hz), 128.0, 125.8, 124.9, 113.8, 88.2 (d, $J_{\text{C-F}}=184.7$ Hz), 63.7 (t, $J_{\text{C-F}}=24.1$ Hz), 55.4, 21.3, 12.5.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz): -181.2 (s, 1F), -76.3 (s, 3F).

EM (electrospray): m/z 466 ($M+1$, 100), 205 (9), 149 (58).

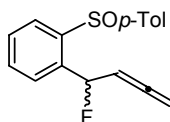
EMAR $[M+1]$: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: 466.1437; encontrado: 466.1458.

5.5.4 Procedimiento general para la síntesis del aleno 70



Sobre una disolución de LDA, formada a partir de $n\text{-BuLi}$ (0.6 mmol, 2.3 M en hexano) y $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.9 mmol) en 2 mL de THF a 0 °C y enfriada después de 15 min. a -78 °C, se añade una disolución del sulfóxido (S)-1 (0.50 mmol) en THF (2 mL). Transcurridos 15 min. se añade la disolución de 1.5 mL del complejo de $\text{CuCN}\cdot\text{LiCl}$, preparado por reacción de CuCN (1.2 mmol) y LiCl (1.2 mmol) en 3.0 mL de THF, a -78 °C. A continuación se añade bromuro de propargilo (0.75 mmol). Cuando la reacción se completa, controlada por TLC, la mezcla se hidroliza (1 mL de H_2O), se extrae (3x10 mL Et_2O), se lava (2x10 mL NaCl sat.) y, finalmente se seca (MgSO_4). El disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla 3:1 hexano/acetato de etilo.

1-[(R/S)-1-fluorobuta-2,3-dienil]-2-[(S)-p-tolilsulfinil]benceno (70)



Se obtiene como mezcla inseparable de diastereoisómeros (90:10) siguiendo el procedimiento general. El producto se aísla como un aceite incoloro.

Rendimiento: 45%.

Diastereoisómero mayoritario: (R)-70

¹H-NMR (300 MHz): 7.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.31 (dt, *J* = 36.3, 1.7 Hz, 1H), 5.47-5.37 (m, 1H), 4.91-4.84 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 209.6, 143.2 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 141.7, 141.6, 136.7 (d, *J*_{C-F} = 21.9 Hz), 131.4, 130.1, 130.0, 126.5 (d, *J*_{C-F} = 7.1 Hz), 125.5, 125.1, 90.3 (d, *J*_{C-F} = 26.8 Hz), 87.5 (d, *J*_{C-F} = 172.7 Hz), 78.3 (d, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 21.4.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -161.6 (s, 1F).

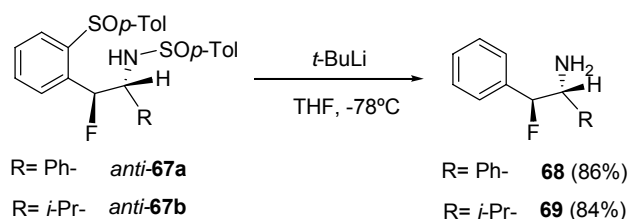
Diastereoisómero minoritario: (S)-70

¹H-NMR (300 MHz): 7.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.23 (dt, *J* = 36.4, 1.7 Hz, 1H), 4.91-4.84 (m, 2H), 4.66-4.60 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 209.7, 142.0, 141.5, 141.6, 131.4, 131.4, 130.1, 130.0, 127.1 (d, *J*_{C-F} = 6.6 Hz), 125.8, 125.4, 91.1 (d, *J*_{C-F} = 27.9 Hz), 88.3 (d, *J*_{C-F} = 171.7 Hz), 78.2 (d, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 21.4.

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -157.6 (s, 1F).

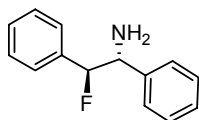
5.5.5 Procedimiento general para la desulfinilación de *anti*-67a-b



Sobre una disolución de la sulfinamida correspondiente (0,12 mmol) en 2 mL de THF a -78 °C, se añade *t*-BuLi (0.4 mmol, 1.7M en pentano, 3.3 equiv.) Cuando la reacción se completa (pocos minutos), controlada por TLC, la mezcla se hidroliza (1mL de H₂O), se extrae (3x10 mL Et₂O), se lava (2x10 mL NaCl sat.), y finalmente se seca

(MgSO₄) y el disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante SCX. El rendimiento es indicado en cada caso.

(1*R*,2*S*)-2-Fluoro-1,2-difeniletilamina (68)



Se obtiene a partir de la sulfinamida *anti*-**10a** como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación por SCX.

Rendimiento: 86%.

$[\alpha]_D^{20}$: +15.8 (*c*= 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz): 7.24-7.13 (m, 10H), 5.40 (dd, *J*= 40.0, 6.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J*= 7.0, 6.2 Hz, 1H).

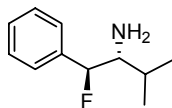
¹³C-NMR (75 MHz): 140.6 (d, *J*_{C-F}= 10.9 Hz), 136.8 (d, *J*_{C-F}= 22.3 Hz), 128.6, 125.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.5, 126.5, 97.3 (d, *J*_{C-F}= 176.0 Hz), 60.2 (t, *J*_{C-F}= 25.7 Hz).

¹⁹F-NMR (282.4 MHz): -185.1 (s, 1F),.

EM (electrospray): *m/z* 216 (*M*+1, 75), 199 (98), 157 (100), 149 (13).

EMAR [*M*+1]: Calculado para C₁₄H₁₅FN: 216.1183; encontrado: 216.1183.

(1*S*,2*R*)-1-Fluoro-3-metil-1-fenilbutan-2-amina (69)



Se obtiene a partir de la sulfinamida *anti*-**10b** como único diastereoisómero siguiendo el procedimiento general. El producto se aísla como un aceite incoloro tras purificación por SCX.

Rendimiento: 84%.

¹H-NMR (300 MHz): 7.45-7.33 (m, 5H), 5.52 (dd, *J*= 40.0, 6.2 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 0.99 (d, *J*= 6.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J*= 6.2 Hz, 3H).

EM (electrospray): m/z 182 (M+1, 98), 162 (100), 157 (32).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_{11}H_{17}FN$: 182.1333; encontrado: 182.1339.

CAPÍTULO 6

Introducción y objetivos

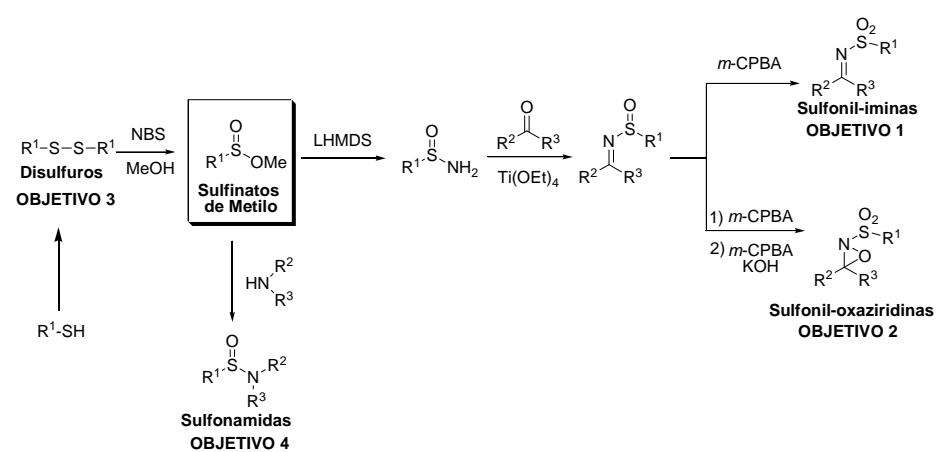
6.1.- INTRODUCCIÓN

En la parte I del presente trabajo se estudiaron las reacciones de adición de diferentes *orto*-sulfinilbencilcarbaniones con una amplia diversidad de iminas. En particular, en el capítulo 2, se estudiaron estas reacciones con las *N*-sulfiniliminas, lo que implicaba la preparación de estas últimas de manera adecuada. Una búsqueda bibliográfica de los métodos existentes sólo nos permitió sintetizar los derivados de aldiminas, fracasando en la preparación de las *N*-sulfinilcetiminas principalmente debido a la baja reproducibilidad de los métodos descritos. Por ello nos planteamos como primer objetivo la búsqueda de un método alternativo para la síntesis de estos interesantes sustratos. De este modo, nosotros desarrollamos una nueva estrategia para la síntesis de *N*-sulfiniliminas consistente en la condensación de la sulfinilamida con compuestos carbonílicos y posterior oxidación del la sulfinilaldiminas o cetiminas con *m*-CPBA (Objetivo 1).

Esta primera investigación, debido a que en alguna reacción se producían pequeñas cantidades de *N*-sulfiniloxazirinas, nos dio lugar a investigar el papel del *m*-CPBA como agente oxidante del átomo de azufre y del enlace C=N en una reacción "one pot" (Objetivo 2).

Las *N*-sulfinamidas utilizan como material de partida los sulfinatos de metilo, el cual se obtiene por reacción diferentes disulfuros con NBS/MeOH (Esquema 8.1). A pesar de que existen muchos disulfuros comerciales, muchos de ellos tienen un precio excesivo y por tanto sería deseable obtener un método rápido y eficaz para la síntesis de éstos (Objetivo 3).

Finalmente como último objetivo, y siguiendo esta misma filosofía, nos planteamos en utilizar los sulfinatos de metilos como material de partida para síntesis de la sulfinamidas, las cuales son compuestos de alto interés biológico y farmacológico (Objetivo 4).



CAPÍTULO 7

Síntesis de *N*-sulfiniliminas y *N*-sulfoniloxaziridinas

7.1.- ANTECEDENTES

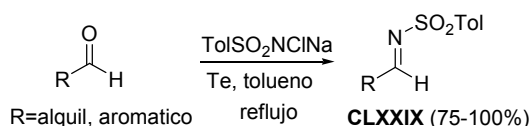
La importancia de estas N-sulfoniliminas radica en la fuerte activación del enlace C=N. La menor reactividad de las iminas con respecto de los carbonilos hace necesaria su activación, que se consigue incorporando un grupo fuertemente atractor de electrones sobre el nitrógeno. Uno de los grupos activantes más utilizados es la función sulfonilo.²²¹ De este modo, las N-sulfoniliminas son excelentes sustratos para las reacciones de aza-Diels-Alder,²²² adiciones nucleófilas,²²³ reducciones,²²⁴ reacciones radicalicas,²²⁵ reacciones tipo *eno*²²⁶ e incluso para la síntesis de aziridinas.²²⁷

Son muchos los métodos descritos para obtener las N-sulfonilaldiminas derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos no enolizables.^{228,229,230} Sin embargo,

-
221. (a) Weinreb, S. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190, 131. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1998**, 99, 1069. (d) Gohain, M. *Synlett* **2003**, 13, 2097.
222. (a) Sisko, J.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3037. (b) Boger, D. L.; Corbett, W. L.; Curran, T. T. L.; Kasper, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1713. (c) García-Mancheño, O.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 456. (d) Esquivias, J.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1480 y referencias citadas en él.
223. (a) Melnick, M. J.; Freyes, A. J.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3891. (b) Yamada, K.; Fujihara, H.; Yamamoto, Y.; Miwa, Y.; Taba, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3509. (c) Aggarwal, V.; Alonso, E.; Ferrar, M.; Spey, S. E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2335. (d) Yanmaka, M.; Nishida, A.; Nagawaka, M. *Org. Lett.* **2002**, 2, 159. 3891. (e) Soeta, T.; Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9723. (f) Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 761. (g) Günter, M.; Gais, H.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8037. (h) Yim, H.-K.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2892. (i) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Sugimoto, H.; Sano, H.; Masataka, H.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2145. (j) En su versión organocatalítica, ver: Nakamura, S.; Nakashima, H.; Yamamura, A.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1209 y referencias citadas en él.
224. (a) Hojo, M.; Murakami, C.; Fujii, A.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 911. (b) Nisikori, H.; Yoshihara, R.; Hosomi, A. *Synlett*, **2003**, 4, 561. (c) Chen, Y.-C.; Wu, T.-F.; Deng, J.-G.; Liu, H.; Cui, X.; Zhu, J.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5301.
225. (a) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Chem. Commun.* **2000**, 2059. (b) Yamada, K.-I.; Fujihara, H.; Yamamoto, Y.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3509. (c) Akindele, T.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Umeki, H.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5726.
226. Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Org. Lett.* **2002**, 2, 159.
227. (a) Hori, R.; Aoayama, T.; Shoiri, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9455. (b) Arini, L. G.; Sinclair, A.; Szeto, P.; Stockan, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1589.
228. (a) Trost, B. M.; Christopher, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6468. (b) Love, B. E.; Raje, P. S.; Willimas, II, T. C. *Synlett*, **1994**, 493. (c) Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis*, **2000**, 1, 75. (d) Ram, R. N.; Khan, A. A. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 841. (e) Artman, G. D.; Bartolozzi, A.; Franck, R. W.; Weinreb, S. M. *Synlett* **2001**, 232. (f) Boger, D. L.; Corbett, W. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4777. (g) Wolfe, J.; Ney, J. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4607. (h) Lee, K. Y.; Lee, C. C.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1231 y referencias citados en él.
229. (a) Jennings, W.B.; Lovely, C.J. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5561. (b) Georg, G. I.; Harriman, G. C. B.; Peterson, S.A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7366. (c) Jin, T.; Feng, G.; Yang, M.; Li, T. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1277.

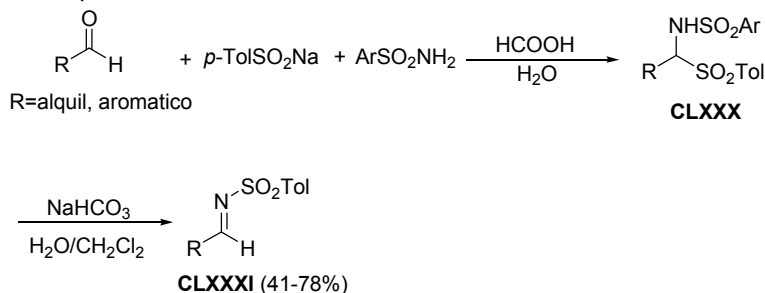
para aquellas que contienen hidrógenos en α , los métodos disponibles son escasos y presentan distintos problemas.

Probablemente, el mejor de los métodos descritos sea el desarrollado por el grupo de *Trost*,^{228a} consistente en la reacción de aldehídos (alifáticos y aromáticos) con *N*-Cloramina *T*, que transcurre con **CLXXIX** rendimientos buenos excelentes (Esquema 7.1). Su principal limitación radica en que solo es válida para aldehídos. Con las cetonas, debido a las condiciones drásticas de reacción, se produce enolización, lo que provoca pérdida de pureza óptica en compuestos con centros quirales sobre el carbono α al C=N.



Esquema 7.1

Un segundo método destacable por su versatilidad, implica la transformación de aldehídos aromáticos y alifáticos en la sulfoamidosulfona intermedia **CLXXX** que, posteriormente, elimina el grupo sulfona en medio básico para dar las iminas **CLXXXI** (Esquema 7.2).^{228c} Estas dos etapas no pueden ser aplicadas a compuestos alifáticos altamente impedidos (*terc*-butilo). Con compuestos α,β -insaturados se produce la adición del sulfonato de sodio al doble enlace.



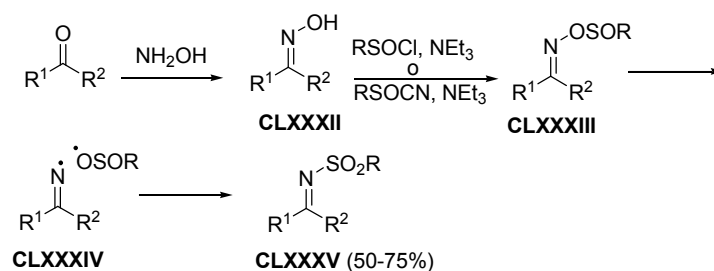
Esquema 7.2

230. Davis, F. A.; Lamendola Jr., J.; Nadir, U.; Kluger, E. W.; Sedergran, T. C.; Panunto, T. W.; Billmers, R.; Jenkins Jr., R.; Turchi, I. J.; Watson, W. H.; Chen, J. S.; Kimura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000.

228a. Trost, B. M.; Christopher, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6468.

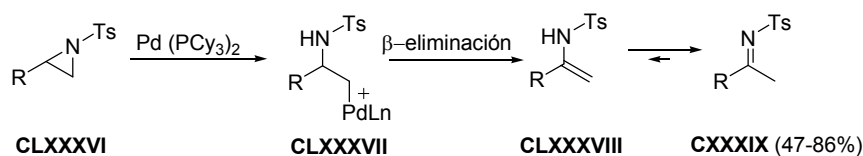
228c. Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis*, **2000**, *1*, 75.

Un tercer método, ampliamente utilizado, válido para la síntesis de aldiminas y cetiminas, es el de Hudson. Consiste en el tratamiento de una oxima **CLXXXII** con cloruro de sulfinilo o cianuro de sulfinilo para formar los esteres de sulfinato **CLXXXIII**. La homólisis espontánea al diradical **CLXXXIV** y la posterior recombinación conducen a las *N*-sulfonilcetiminas **CLXXXV** (Esquema 7.3).^{228f} El elevado precio y toxicidad de los reactivos utilizados hacen poco aconsejable el método, a pesar de haber sido utilizado con éxito para la síntesis de las *t*-bultilcetiminas y trimetilsililetanosulfonil derivados. Desafortunadamente, todos los intentos llevados a cabo por nosotros para reproducir estas condiciones resultaron infructuosos o dieron lugar a resultados erráticos.



Esquema 7.3

En los últimos años han aparecido métodos de síntesis de estos compuestos utilizando catálisis metálica, en especial haciendo uso de paladio. El grupo de *Wolfe* y *col.* realizaron la síntesis de *N*-sulfonilcetiminas, basándose en la isomerización de las *N*-sulfonilaziridinas **CLXXXVI** con catalizadores de paladio (Esquema 7.4).^{228g} El método está limitado por la necesidad de preparar la correspondiente aziridina terminal y restringido, únicamente, a metilcetiminas.

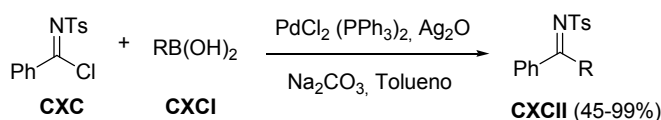


Esquema 7.4

228f. Boger, D. L.; Corbett, W. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4777.

228g. Wolfe, J.; Ney, J. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4607.

Recientemente, *Quian y col.*, han desarrollado la síntesis de *N*-sulfonilcetiminas **CXCII** utilizando cloruros de *N*-tosilbencilmidolilo **CXC** y ácidos bóricos **CXCI**. La reacción se cataliza por paladio y un aditivo de plata (Esquema 7.5).²³¹ Este método sufre de restricciones importantes, dado que las cetiminas sintetizadas siempre están limitadas a un resto arílico y los rendimientos encontrados para sustratos con protones enolizables son relativamente bajos. Además necesitamos una amplia variedad de ácidos borónicos para tener asegurada una síntesis extensa de estos compuestos.

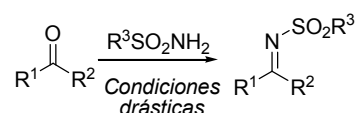


Esquema 7.5

Como hemos comprobado el principal problema de todos estos métodos es la falta de generalidad, restringiendo su aplicación a un tipo concreto de iminas. Lo ideal sería disponer de un único método económico y, sobre todo, general que permita la síntesis de sulfonilaldiminas y cetiminas de cualquier clase, incluso conteniendo hidrógenos enolizables y centro quirales en posición α . Estas fueron las razones por la que nos propusimos como objetivo desarrollar una nueva aproximación para efectuar la síntesis de estos compuestos.

7.2.- OBJETIVOS

Entre todos los métodos de obtención de las *N*-sulfoniliminas el más directo, y por ello el más ensayado, es la condensación de compuestos carbonílicos con las *N*-sulfonamidas. (Esquema 7.6). Sin embargo, la baja nucleofilia de las sulfonamidas exige la aplicación de condiciones muy drásticas de reacción, incompatibles muchas veces con los aldehídos y cetonas de partida y con las *N*-sulfoniliminas resultantes.

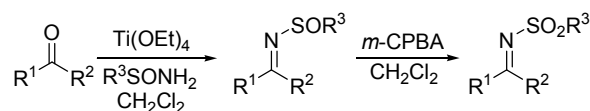


Esquema 7.6

La mayor nucleofilia de las *N*-sulfonilamidas permite realizar su condensación con compuestos carbonílicos sin apenas limitaciones (Esquema 7.7), como así lo

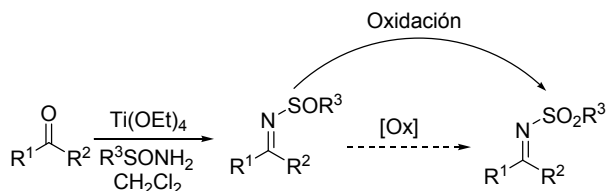
231. Fan, L.-Y.; Gao, F.-F.; Jiang, W.-H.; Deng, M.-Z.; Qian, C.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2133.

han demostrado los grupos de Davis⁷⁶ y Ellman.⁷⁷ Así, las *N*-sulfinilaldiminas y cetiminas pueden ser fácilmente obtenidas por condensación de los compuestos carbonílicos con las *N*-*p*-tolil o *t*-butilsulfonamidas **7a**⁹⁷ y **7b**²³², respectivamente. Estas iminas son estables a la cromatografía en sílica gel, y pueden ser almacenadas durante periodos de tiempo razonables.²³³



Esquema 7.7

Desde un punto de vista concetual, la casi ausencia de limitaciones de estas condensaciones nos sugirió la posibilidad de disponer de un método eficaz y general para la síntesis de *N*-sulfiniliminas si fuéramos capaces de encontrar las condiciones adecuadas para oxidar las *N*-sulfinil a *N*-sulfonyliminas sin afectar al doble enlace C=N ni a otros grupos funcionales de la molécula (Esquema 7.8).



Esquema 7.8

76. Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13 y referencias citadas en él. Revisión sobre *N*-*p*-tolilsulfiniliminas: Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003 y Davis, F. A. *Asymm. Synth.* **2007**, 16. Referencias más recientes: (a) Davis, F.A.; Melamed, J. Y.; Sharik, S. S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8761. (b) Davis, F.A.; Zhang, Y.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 833. (c) Davis, F. A.; Xu, H.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2046. (d) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 836. (e) Davis, F. A.; Bowen, K. A.; Xu, H.; Velvadapu, V. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4174. (f) Davis, F. A.; Gaspari, P. M.; Nolt, B.; Xu, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9619.

77. Revisión sobre *N*-*tert*-butyliminas: Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984 y referencias citadas en él. Referencias más recientes: (a) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1645. (b) Weix, D. J.; Shi, Y.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1092. (c) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, Jonathan A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 626. (d) Beenen, M. A.; An, C.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6910.

97. Davis, F. A.; Reddy, D. E.; Szewczyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6229.

232. Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278.

233. Por nuestra experiencia en el laboratorio las *N*-sulfiniliminas arílicas son estables durante años, las *N*-sulfiniliminas alquílicas durante 4-5 meses, las cetiminas arílicas durante 6-8 meses, las *N*-sulfonylcetiminas alquílicas durante 3-4 semanas a una temperatura de -20 °C.

7.3.- OXIDACIÓN DE *N*-SULFINILIMINAS A *N*-SULFONILIMINAS

En la introducción de esta segunda parte de la presente *Tesis Doctoral* (capítulo 6), pusimos de relieve la importancia de los sulfinatos de metilo como precursores de todos los compuestos que se van a sintetizar. También se afirmó que unos de los mejores métodos de síntesis de estos sulfinatos parte de los disulfuros y su reacción con NBS/MeOH.²³⁴ Nosotros realizamos alguna mejora en el protocolo original de *Brownbridge*, añadiendo a la mezcla de reacción, una vez finalizada, una disolución al 40% de hidrógeno sulfito sódico para producir la readucción total de la NBS en exceso y ser eliminada en sucesivos lavados con una disolución saturada de NaHCO₃. Este pequeña variación mejoró los rendimientos, y en especial el aislamiento del sulfato de metilo (se obtenía puro en la mayoría de los casos).

Para llevar a cabo la síntesis de las *N*-sulfonilimas necesitamos las correspondientes sulfinamidas, que a su vez son obtenidas de los sulfinatos de metilo. En este sentido, el tratamiento de los disulfuros comerciales con NBS/MeOH daba lugar a los sulfinatos de metilo **71** correspondientes en rendimientos muy buenos, sin necesidad de purificación adicional (rendimiento etapa 1, Tabla 7.1). Encontramos buenos resultados para los restos *p*-tolilo, *o*-metoxifenilo, *p*-nitrofenilo, *i*-propilo y *n*-propilo (entradas 1-2, y 4-6, Tabla 7.1). Para el resto *terc*-butilo, debido al impedimento estérico, fue imposible obtener el correspondiente sulfinato de metilo, incluso elevando la temperatura de reacción a reflujo de metanol, aumentando los tiempos de reacción, o aumentando el número de equivalentes de NBS (5 equiv.).

El tratamiento posterior de estos sulfinatos **71** con LiHMDS condujo, tras precipitación en hexano, a las correspondientes sulfinamidas **7a-g** en rendimientos que van de buenos a moderados (etapa 2, Tabla 7.1).

234. Brownbridge, P.; Jowett, I. C. *Synthesis* **1987**, 252.

Tabla 7.1. Preparación de las distintas N-sulfinamidas racémicas

$\text{R-S-S-R} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{NBS}} \text{R-S(=O)-OMe} \xrightarrow[\text{THF}]{\text{LiHMDS}} \text{R-S(=O)-NH}_2$ <p style="text-align: center;">Etapa 1 Etapa 2</p> <p style="text-align: center;">71a-g 7a-f</p>			
Entrada	R	Rendimiento Etapa 1 (%)	Rendimiento Etapa 2 (%)
1	<i>n</i> -Pr	97 (71c)	40(7c)
2	<i>i</i> -Pr	93 (71d)	60(7d)
3	<i>t</i> -Bu	No reacciona	---
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ -	Cuant. (71a)	93(7a)
5	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ -	80 (71e)	70(7e)
6	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	80 (71f)	84(7f)

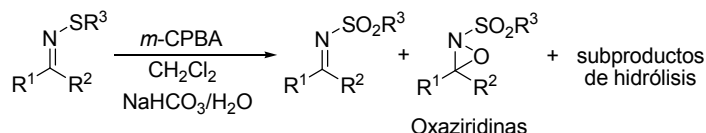
Con objetivo de evaluar la aplicabilidad de esta metodología centramos nuestra atención en las N-sulfinamidas que proporcionan las N-sulfoniliminas más comúnmente empleadas en la bibliografía, como son las que contiene los restos *p*-tolilo- (**7a**) y *t*-Bu- (**7b**). Para esta última, la *t*-butilsulfinamida, cuya síntesis no puede ser abordada por el método anterior, se adquirió de fuentes comerciales.

La condensación de los aldehídos y cetonas con la *p*-tolilsulfinamida **7a** se realizó aplicando el protocolo de Davis, con ligeras modificaciones que mejoraron sensiblemente el rendimiento aislado. Dicho protocolo consiste en la reacción de las sulfinamidas con los compuestos carbonílicos en presencia de un catalizador de titanio. Terminada la reacción se añade agua para precipitar las sales de titanio y se filtra. En el caso de las aldiminas y cetiminas alquílicas, que poseen una cierta inestabilidad cinética, éste tratamiento producía la hidrólisis parcial de las iminas, disminuyendo así el rendimiento de producto aislado. Nuestra modificación consistió en tratar la reacción con MeOH a 0 °C, en lugar de agua, y adicionar posteriormente unas gotas de disolución saturada de NaHCO₃, hasta precipitación de dichas sales, que se filtran a través de una placa filtrante con Na₂SO₄ anhidro. Mediante este procedimiento se consiguió mejorar el rendimiento respecto del que había sido obtenido por Davis.^{98,235}

98. Davis, F. A.; Lee, Seung; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

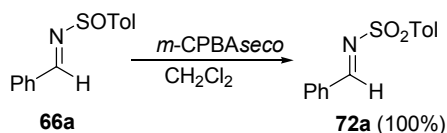
235. Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichae, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1403

Una vez optimizada la síntesis de las *N*-sulfinilinas, procedimos a estudiar su oxidación a *N*-sulfonil derivado. El oxidante elegido fue el *m*-CPBA, que *Davis y col.* habían empleado con anterioridad para realizar la oxidación de sulfeniliminas a *N*-sulfinil²³⁶ y *N*-sulfoniliminas. Sin embargo, en las condiciones empleadas por *Davis* un sistema bifásico *m*-CPBA/CH₂Cl₂ y NaHCO₃/H₂O, se obtuvieron mezclas complejas, presumiblemente por la formación, entre otros, de oxaziridinas y productos de hidrólisis. Este problema era especialmente importante cuando el método se aplicaba a iminas derivadas de aldehídos alifáticos y cetonas (Esquema 7.9).



Esquema 7.9

Basándonos en investigaciones desarrolladas en nuestro grupo,²³⁷ sospechamos que el inconveniente de este procedimiento estaba relacionado con el uso de *m*-CPBA en medio acuoso, por lo que pensamos en llevar a cabo la reacción en disolventes no acuosos, como CH₂Cl₂, y utilizar *m*-CPBA seco. Cuando la oxidación de la *N*-sulfinilimina **66a** se efectuó en estas condiciones, utilizando una cantidad equimolecular del perácido a temperatura ambiente, se obtuvo la correspondiente sulfonilaldimina **72a** instantáneamente en un rendimiento cuantitativo (Esquema 7.10).



Esquema 7.10

Este buen resultado nos instó a examinar el alcance de la reacción para distintas *N*-*p*-tolilsulfinilaldiminas **66a-i**. En la Tabla 7.2 se indican los resultados obtenidos. La

236. (a) Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Upender, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2844. (b) Friedman, A. J.; Evans, T. R. *J. Agric. Food Chem.* **1983**, *31*, 127.

237. La utilización de *m*-CPBA seco es importante, pero como se explicará más adelante, no es fundamental.

oxidación procede con excelentes rendimientos para las iminas aromáticas independientemente de que los anillos aromáticos posean sustituyentes atractores o donadores de electrones (véase entradas 1, 2 y 5, Tabla 7.2). El tiempo de reacción fue ligeramente mayor (15 minutos) en el caso de tener un grupo electrón-atrayente (entrada 5, Tabla 7.2), debido que menor densidad electrónica del azufre dificulta el proceso de oxidación electrófila con *m*-CPBA.

Las *N*-sulfoniliminas derivadas del 2-naftilo y del 2-bromofenilo (entradas 3 y 4, Tabla 7.2), pueden ser oxidadas sin ninguna dificultad, obteniéndose también buenos rendimientos. Resulta interesante destacar que el compuesto α,β -insaturado **73g** se obtenga sin producirse descomposición u oxidación del doble enlace (entrada 6, Tabla 7.2).

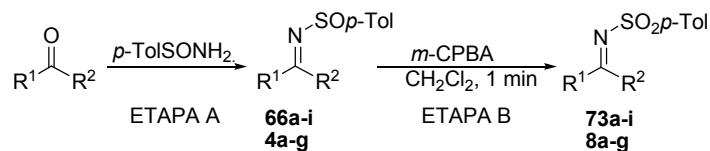
La cetimina sin hidrógenos enolizables, derivada de la benzofenona (entrada 10, Tabla 7.2), se oxidó fácilmente a la sulfonilcetimina con buen rendimiento. Las cetiminas enolizables aromáticas, difícilmente obtenibles por otros procedimientos, pudieron ser oxidadas a *N*-sulfonilcetiminas, independientemente de la densidad electrónica del anillo aromático (entradas 11-13, Tabla 7.2). Es interesante destacar que la metodología es perfectamente aplicable a cetiminas totalmente alquílicas (entradas 14 y 15, Tabla 7.2), obteniéndose muy buenos rendimientos en la etapa B de oxidación.

La quimioselectividad observada es muy notable, produciéndose la oxidación del grupo SO sin afectar al doble enlace imínico. También se puede llevar a cabo la oxidación del azufre en presencia de dobles enlaces desactivados (entrada 6), demostrando de nuevo la alta quimioselectividad del proceso. Posiblemente la clave sea la deficiencia electrónica de estos enlaces imínicos. La mayor riqueza electrónica derivada de los efectos inductivos para el caso de los aldehídos alifáticos, hace que la oxidación del doble enlace C=N sea más fácil. Así, cuando se parte de los aldehídos portadores de los grupos *n*-butilo e *i*-propilo (entradas 7 y 8, Tabla 7.2) se detecte una cantidad apreciable de oxaziridinas, especialmente si la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (20-30%). En estos casos, la situación mejora al aumentar la temperatura, observándose sólo trazas de la oxaziridina a 40 °C.

Otras *N*-sulfoniliminas, muy utilizadas, son las que disponen del grupo *t*-butilo-unido al azufre, que presentan respecto de las anteriores una ventaja añadida, su

fácil desprotección a la amina libre²³⁸ una vez que se ha producido la reacción de adición nucleófila sobre la imina.

Tabla 7.2. Preparación de *N*-*p*-tolilsulfoniliminas



Entrada	R ¹	R ²	Prod.	Rto. Etapa A (%)	Rto. Etapa B (%)	Rto. Global (%)
1	Ph-	H-	73a	93	100	93
2	3-MeOC ₆ H ₄ -	H-	73b	92	100	92
3	2-Naftil-	H-	73c	94	95	89
4	2-BrC ₆ H ₄ -	H-	73e	91	100	91
5	4-CNC ₆ H ₄ -	H-	73f	81	85 ^a	69
6	PhCH=CH ₂ -	H-	73g	76	95	76
7	<i>n</i> -Pr-	H-	73h	78	96 ^b	75
8	<i>i</i> -Pr-	H-	73i	65	100 ^b	65
9	<i>t</i> -Bu-	H-	73j	79	96	76
10	Ph-	Ph-	8a	79	88	69
11	Ph-	Me-	8b	78	96	75
12	3-MeOC ₆ H ₄ -	Me-	8d	73	84	61
13	4-CNC ₆ H ₄ -	Me-	8e	77	90	69
14	<i>i</i> -Pr-	Me-	8f	48	91	43
15	<i>t</i> -Bu-	Me-	8g	64	90	58

^a En este caso el tiempo de reacción fue 15 min. ^b Para evitar la formación de la correspondiente oxaziridina, la reacción fue llevada a cabo a 40 °C.

La metodología es similar, la condensación de la *N*-*t*-butilsulfonamida **8g** comercial con distintos compuestos carbonílicos fue llevada a cabo por el método descrito por *Ellman*,²³⁹ aunque con las ligeras modificaciones en el tratamiento final,

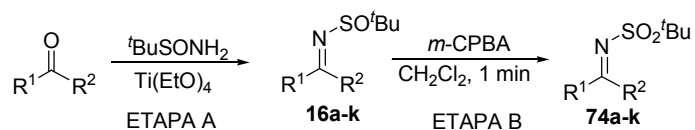
238. (a) Sun, P.; Weinreb, S. M.; Shang, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8604. (b) Schleusner, M. Koep, S.; Günter, M.; Tiwari, S. K.; Gais, H.-J. *Synthesis* **2004**, 967.

239. Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278.

idénticas a las anteriormente descritas (MeOH/gotas de NaHCO₃). La Tabla 7.3 indica los rendimientos obtenidos para la condensación con este procedimiento.

La reacción transcurre en general con muy buenos rendimientos. Desde la imina más sencilla derivada del benzaldehído (entrada 1, Tabla 7.3) hasta aquellas otras más sensibles a medios oxidantes y ácidos, como es el caso del furfural (entrada 2, Tabla 7.3), evolucionaron satisfactoriamente. La oxidación de las *N*-*t*-butilsulfonilcetimas, tanto de las no enolizables (entrada 4, Tabla 7.3), como las arílicas enolizables (entradas 5-7, Tabla 7.3) y las dialquílicas (entradas 8-9, Tabla 7.3), transcurren también satisfactoriamente en estas condiciones.

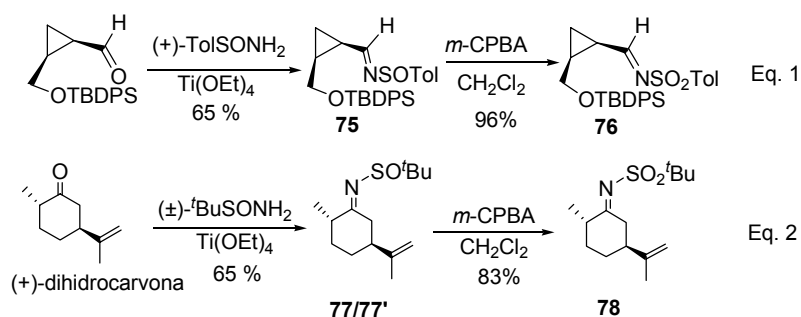
Estudiamos también la reacción de la imina derivada de la 2-piridilmetilcetona, con objeto de determinar la quimioselectividad de la oxidación entre el nitrógeno pirimidínico y el azufre imínico. La reacción condujo, como único producto de oxidación, al *N*-sulfonilderivado en muy buen rendimiento (entrada 10, Tabla 7.3). Cabe destacar que un ligero exceso de *m*-CPBA produce la oxidación del doble enlace imínico de este sulfonil derivado, probablemente debido que el nitrógeno de la piridina favorece la disociación del perácido, aumentando la concentración de ión perbenzoato, que es el agente que actúa como nucleófilo oxidando del doble enlace C=N. Ésta puede ser una de las razones por las que *Davis* obtenía oxaziridinas cuando intentaba la oxidación de sulfeniliminas alifáticas con el sistema bifásico *m*-CPBA/NaHCO₃. Estos resultados demuestran que nuestro protocolo es aplicable a una amplia variedad de compuestos carbonílicos, incluidos los sensibles a oxidación como las piridilcetonas, o a medios ácidos, como el furfural.

Tabla 7.3. Preparación de *N*-*t*-butilsulfoniliminas

Entrada	R ¹	R ²	Prod.	Rto. Etapa A (%)	Rto. Etapa B (%)	Rto. Global (%)
1	Ph-	H-	74a	96	100	96
2	2-Furil-	H-	74b	63	100	63
3	2- <i>n</i> -Pr-	H-	74c	100	84	84
4	Ph-	Ph-	74d	75	100	75
5	Ph-	Me-	74e	63	100	63
6	4-MeOC ₆ H ₄ -	Me-	74f	62	100	62
7	4-CNC ₆ H ₄ -	Me-	74h	73	100	73
8	-(CH ₂) ₅ -		74i	65	90	59
9	Et-	Me-	74j	73 ^a	78	57
10	2-Piridil-	Me-	74k	59	80	47

^a Se forma una mezcla E/Z 4:1. ^b En este caso el tiempo de reacción fue de 15 min.

Finalmente, con objeto de demostrar la generalidad de nuestro método, realizamos la síntesis de *N*-sulfonilaldiminas y cetiminas con estereocentros en posición α (Esquema 7.11) cuya epimerización era inevitable en las condiciones del método de *Trost*.²⁴⁰

**Esquema 7.11**

240. Trost, B. M.; Christopher, M. J. *Org. Chem.* **1991**, 56, 6468.

Dos fueron los sustratos considerados. El TBDPS- derivado del *cis*-2-hidroximetil ciclopropilcarbaldehído resultaba especialmente atractivo porque su epimerización provocaría su transformación irreversible al isómero *trans*, más estable. La *N*-sulfinilimina **75** se obtiene fácilmente por condensación del aldehído con la (*S*)-*p*-tolilsulfinamida (65% de rendimiento no optimizado) sin que se produzca epimerización del centro quiral en α . La oxidación de la *N*-sulfinilimina **75** tampoco afecta a dicho centro, obteniéndose la *N*-sulfinilimina **76** en buen rendimiento y sin que se detecte el isómero *trans* termodinámicamente más estable (Eq. 1, Esquema 7.11).

La dihidrocarvona. El segundo compuesto estudiado fue su reacción con la *N*-*t*-butilsulfinamida **7g** racémica, dando lugar a una mezcla de las *N*-sulfiniliminas ópticamente puras **77/77'**, epímeras en el azufre y separables mediante columna cromatográfica (Eq. 2, Esquema 7.11). **77** y **77'** presentaban dos problemas potenciales: la posible epimerización del centro quiral en posición α y la posible epoxidación del doble enlace activado. Las *N*-sulfinilcetiminas **77** y **77'** pudieron ser oxidadas por separado al mismo *N*-sulfonyl derivado **78**, sin afectar al centro estereogénico y sin oxidar al doble enlace, demostrando la alta quimioselectividad del *m*-CPBA por el azufre (Eq. 2, Esquema 7.11).

Como conclusión se puede afirmar que se ha desarrollado un método eficiente y general para la obtención de N-sulfonylaldiminas y N-sulfonylcetiminas en dos etapas, condensación de las N-sulfinilamidas con los compuestos carbonílicos y posterior oxidación con m-CPBA. Este método es aplicable a cualquier grupo carbonílico, enolizable o no, incluso en presencia de dobles enlaces de cualquier naturaleza.

7.3.1.-Síntesis en gran escala de *N*-(1-feniletiliden)-*p*-toluensulfonamida **8b**

Aproximadamente un año después de estar publicada esta nueva metodología,^{100a} *Organic Syntheses* nos propuso realizar una aportación a la síntesis de *N*-sulfonylaldiminas.^{100b} Un trabajo de estas características debe reunir algunos requisitos, principalmente una alta reproducibilidad y una escala multigramo para el producto final deseado. Se nos sugirió poner a punto un método de preparación de una *N*-sulfonylcetmina, dado que existen muy pocos métodos descritos para la síntesis de estos productos. Elegimos por sencillez la *N*-(1-feniletiliden)-*p*-toluensulfonamida **8b** (Figura 7.1).

100a. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 6, 179.

100b. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A.; Cid, M. B. *Org. Synth* **2007**, 84, 129.

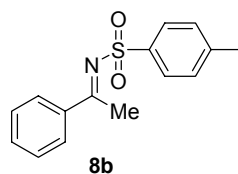
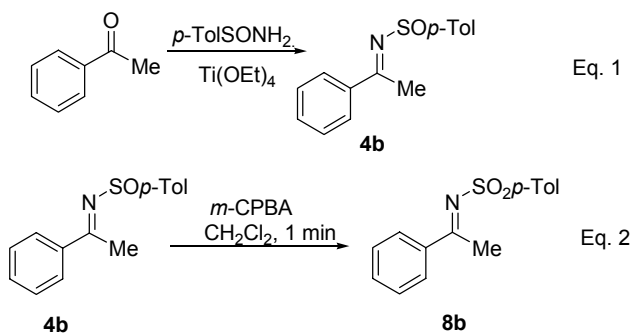


Figura 7.1

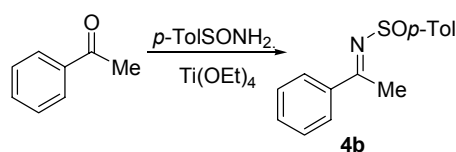
La secuencia a utilizar se indica en el esquema 7.12. Los principales problemas asociados a la etapa de condensación (Eq.1) radican en la necesidad de utilizar un exceso considerable de acetofenona (5 equiv.) y de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (10 equiv.) para conseguir una conversión total siguiendo las condiciones de Davis⁹⁸. Adicionalmente, la facilidad de hidrólisis de la **4b** determina una disminución sustancial del rendimiento durante el proceso de aislamiento.



Esquema 7.12

En cuanto a la etapa de oxidación (Eq.2; Esquema 7.12), ya que la gran cantidad de *m*-CPBA requerido para realizar un proceso a gran escala planteaba problemas de seguridad. Para dar solución a estos problemas, nos centramos, en primer lugar, en la etapa de condensación disminuir la cantidad de reactivos utilizados (Tabla 7.4).

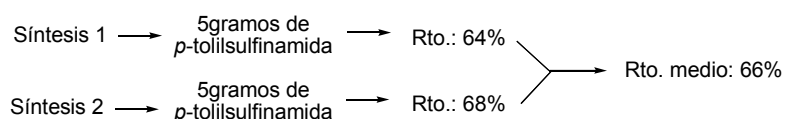
98. Davis, F. A.; Lee, Seung; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

Tabla 7.3. Optimización para la síntesis de la N- α -Metil-(benciliden)-*p*-toluenesulfonamida **4b**

Entrada	<i>p</i> -Tolilsulfonamida (gramos)	Acetofenona (equiv.)	Ti(OEt) ₄	Tiempo de Reacción (h)	Rto. (%)
1	1	1.1	2.0	22	57
2	1	1.5	3.0	50	65
3	1	2.0	3.0	22	52
4	1	2.0	4.0	33	60
5	1	2.0	5.0	23	65
6	7	2.0	5.0	58	63
7	1	5.0	10.0	24	79

Como indica la Tabla 7.4, la disminución de equivalentes de cetona y Ti(OEt)₄ desde los utilizados originalmente (entrada 7, Tabla 7.4) produjo, una disminución del rendimiento, sin que los tiempos de reacción sufrieran cambios apreciables. Tomando la cantidad de acetofenona constante (2.0 equiv.) variamos los equivalentes de compuesto de Ti. Encontramos que la combinación más adecuada de rendimiento-tiempo fue aquella en la que se utilizan 2.0 equiv. de cetona y 5.0 de Ti(OEt)₄ (entrada 5, Tabla 7.4), ya que aunque los rendimientos son similares cuando se disminuyeron las cantidades de cetona y Ti(OEt)₄, los tiempos de reacción se duplican (comparar entrada 2-4 con 5, Tabla 7.4), siendo esta la causa por la que reeligió la condiciones de la entrada 5 como las óptimas. Con estas condiciones llevamos a cabo la reacción en una escala mayor (7 gramos de *p*-tolilsulfonamida), obteniendo el compuesto en similar rendimiento con la desventaja de tener que utilizar un mayor tiempo de reacción (entrada 6, Tabla 7.4).

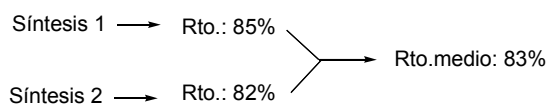
La reacción se repitió dos veces en estas condiciones en diferentes escalas, proporcionando la sulfonilcetimina **4b** en rendimientos similares, lo que garantizaba que el método fuera totalmente reproducible para una escala multigramo (Esquema 7.13).



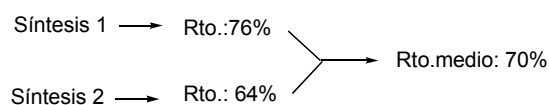
Esquema 7.13

Para solventar el problema relacionado con la etapa de oxidación, utilizar una gran cantidad de *m*-CPBA seco, con el riesgo que ello conlleva, verificamos la posibilidad de utilizar, *m*-CPBA *comercial* como sistema oxidante. La ventaja radica en que dicho sistema resulta mucho mas seguro para ser manejado, aunque su eficacia es claramente inferior. De esta manera, se llevo a cabo un estudio comparativo de las reacciones de oxidación, en escala de un gramo, utilizando ambos tipos de *m*-CPBA (Esquema 7.14). Las reacciones se repitieron dos veces.

A) Con *m*-CPBA seco



B) Con *m*-CPBA comercial



Esquema 7.14

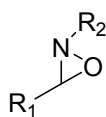
Según puede observarse, los rendimientos sufrieron una disminución aproximadamente del 10-15%. *A priori*, este resultado es muy bueno, ya que los sistemas de oxidación utilizados por otros grupos de investigación, que implicaban medios acuosos, proporcionaban rendimientos muy inferiores. Por lo tanto, describimos el método haciendo uso del *m*-CPBA *comercial*, que a pesar de disminuir el rendimiento, aumentaba la seguridad, aplicabilidad y manejabilidad de los productos a escala multigrado.

Con estos problemas resueltos la metodología cumplía todos los requisitos exigidos: reproducibilidad, escalabilidad, y la mayor suavidad y seguridad en las condiciones utilizadas.

7.4.- SÍNTESIS DE N-SULFONILOXAZIRIDINAS

7.4.1.- Antecedentes y objetivos

Desde su descubrimiento por *Emmons*,²⁴¹ en el año 1956, las oxaziridinas **CXCIII** (Figura 7.2) han encontrado variadas aplicaciones, especialmente como oxidantes. Desgraciadamente su inestabilidad determinó que su uso no empezara a popularizarse hasta los años 80, con el descubrimiento de las N-sulfoniloxaziridinas, más estables y fáciles de manejar.²⁴²



CXCIII

Figura 7.2

A lo largo de estas décadas las oxaziridinas se han aplicado , principalmente como agentes oxidantes, y, en menor medida, como reactivos de aminación electrófila.²⁴³ En relación con su capacidad como oxidantes, conviene destacar el exhaustivo estudio realizado por el grupo de *Davis*, quién descubrió diversas

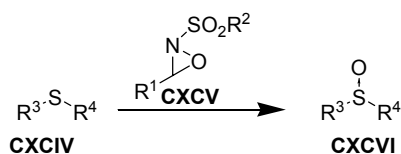
241. (a) Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6208. (b) Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5739. (c) Horner, L.; Jrgens, E. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2184. (c) Krimm, H. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1057.

242. Para ver un compendio de aplicaciones de las N-sulfoniloxaziridinas, véase: Mishra, J. K. *Synlett*, **2005**, *3*, 543.

243. (a) Page, P. C. B.; Heer, J. P.; Bethell, D.; Collington, E. W.; Andrews, D. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2911. (b) Wolfe, M. S.; Dutta, D.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 654. (c) Vidal, J.; Hannachi, J.-C.; Hourdin, G.; Mulatier, J.-C.; Collet, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8845. (d) Choong, I. C.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6528. (e) Bonnet, D.; Rommes, C.; Gras-Masse, H.; Melnyk, O. *Tetrahedron*, **1999**, *40*, 7315. (f) Page, P. C. B.; Heer, J. P.; Bethell, D.; Lund, A.; Collington, E. W.; Andrews, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6093. (g) Messina, F.; Botta, M.; Corelli, F.; Paladino, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4895. (h) ArEmtrong, A.; Edmonds, I. D.; Swarbric, M. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5335. (i) Washington, I.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6597. (j) Hannachi, J.-C.; Vidal, J.; Mulatier, J.-C.; Collet, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2367. (k) Asmtrong, A.; Jones, L. H.; Knight, J. D.; Kelsey R. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 713. (l) Ghoraf, M.; Vidal, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7383 y referencias citadas en él.

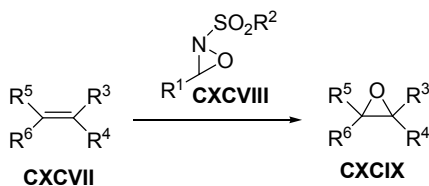
aplicaciones y mejoró significativamente sus métodos de síntesis. Su utilización se circunscribe a tres campos bien diferenciados:

- a) Oxidación de sulfuros (**CXCIV**), tanto en su versión racémica como asimétrica, utilizando *N*-sulfoniloxaziridinas racémicas o enantioméricamente puras, respectivamente (Esquema 7.15).²⁴⁴



Esquema 7.15

- b) Reactivo de epoxidación de dobles enlaces. Esta metodología ha dado también buenos resultados en la síntesis de epóxidos quirales, cuando se utilizan las *N*-sulfoniloxaziridinas **CXCVIII** enantioméricamente puras (Esquema 7.16).²⁴⁵

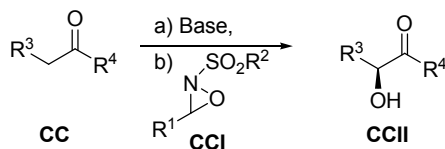


Esquema 7.16

244. (a) Davis, F. A.; Billmers, J. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2672. (b) Davis, F. A.; McCauley, J. P. Jr.; Harakal, M. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1467. (c) Davis, F. A.; Billmers, J. M.; Gosciniaik, D. J.; Towson, J. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4240. (d) Davis, F. A.; McCauley, J. P.; Hattopadhyay, S.; Harkal, M. E.; Towson, J. C.; Watson, W. H.; Tavanaiepour, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3370. (e) Davis, F. A.; Lal, S. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5004. (f) Davis, F. A.; ThimmaReddy, R.; Weismiller, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5964. (g) Davis, F. A.; Reddy, T. Han, W.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428. (h) Davis, F. A.; Weismiller, K. M.; Reddy, R. T.; Chen, B.-C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7274. (i) Schoumacker, S.; Hamelin, O.; Tétl, S.; Pécaut, J.; Fontecave, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 301. (j) del Rio, R. E.; Wang, B.; Achab, S.; Bohé, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2265 y referencias citadas en él.

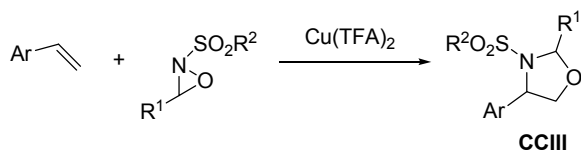
245. (a) Davis, F. A.; Awad, S. B.; Stringer, O. D.; Watson, H. W.; Galloy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5412. (b) Davis, F. A.; Harakal, M. E. Awad S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3123. (c) Davis, F. A.; Abdul-Malik, N. F.; Jenkins, L. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5128. Para un exhaustivo estudio mecanístico, ver: Hirschi, J. S.; Takeya, T.; Hang, C.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2397.

- c) Oxidante de posiciones α de grupos carbonílicos; siendo especialmente notables los resultados estimados en su versión enantioméricamente pura (Esquema 7.17).²⁴⁶



Esquema 7.17

- d) Recientemente, las *N*-sulfoniloxaziridinas se han utilizado como agentes de aminohidroxiación de dobles enlaces.²⁴⁷ Con esta reacción, catalizada por cobre, se han obtenido resultados muy buenos, tanto en regioselectividad como en rendimiento químico, de los amino alcoholes protegidos **CCII** (Esquema 7.18).



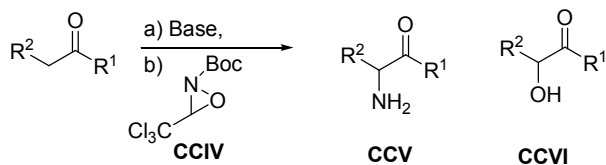
Esquema 7.18

En los últimos años se está trabajando en aumentar la aplicabilidad de ciertas oxaziridinas *N*-Boc derivadas (**CCIV**) como agentes de aminación electrófila. Hasta el momento los resultados obtenidos son sólo modestos²⁴⁸ (Esquema 7.19) debido a que se obtienen mezclas variables de productos de aminación **CCV** y oxidación **CCVI**.

246. (a) Davis, F. A.; Chen, B.-C. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 919 y referencias citados en él. (b) Davis, F. A.; Kumar, A.; Reddy, R.; Chen, B.-C.; Wade, P. A.; Shah, S. W. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7591 (c) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Kasu, P. V. N.; Portonovo, P. S.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3625. (d) Mullins, R.; Corbett, M. T. *Name Reactions of Functional Group Transformations*. Ed. Jack, J.; Corey, E. J. Wiley; 2007, pages 22-39.

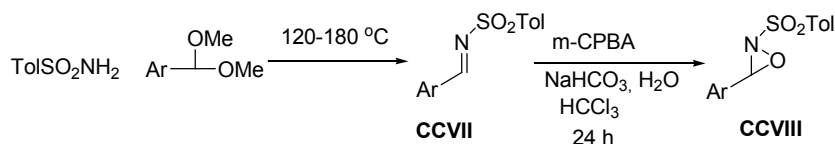
247. (a) Michaelis, D. J.; Shaffer, C. J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1866. (b) Michaelis, D. J.; Ischay, M. A.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6610.

248. Mishra, J. K. *Synlett* **2005**, 3, 543.



Esquema 7.19

La profusa utilización de estos reactivos, junto con sus propiedades físico-químicas, ha incrementado su interés, propiciando la aparición de un gran número de trabajos concernientes a su síntesis. La primera síntesis de una *N*-sulfoniloxaziridina fue realizada por el grupo de Davis en 1980,²⁴⁹ mediante oxidación de las aril-*N*-sulfoniliminas, con *m*-CPBA en un sistema bifásico ($\text{CHCl}_3/\text{NaHCO}_3\text{-H}_2\text{O}$). Los rendimientos obtenidos son del orden del 60% y los tiempos de reacción variaban entre 12 y 36 horas, dependiendo del sustrato utilizado (Esquema 7.20). Una de las principales limitaciones de este método consistía en que las condiciones acuoso-básicas utilizadas, que propiciaban tanto la hidrólisis de las iminas de partida como de las oxaziridinas resultantes, y hacía imposible su aplicación a aldiminas alifáticas y cetiminas, ambas muy sensibles a este tipo de condiciones.



Esquema 7.20

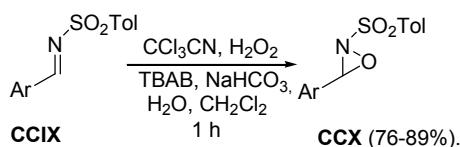
El grupo de Davis publicó varias mejoras de la síntesis de aril-*N*-sulfoniloxaziridinas. La primera consistió en la utilización de catalizadores de transferencia de fase (PTC)²⁵⁰, lo que disminuyó los tiempos de reacción a 5 horas (Esquema 7.21). También se optimizó el rendimiento (hasta el 92%) mediante un aislamiento consistente en la cristalización en una mezcla de AcOEt/*n*-pentano. La utilización de oxone[®] en presencia de NaHCO_3 ²⁵¹ mejoró el tiempo de reacción (2-3 horas) y los rendimientos. Otros métodos publicados en la bibliografía utilizan complicados protocolos de oxidación, tal y como sucede con los ácidos

249. Davis, F. A.; Lamendola Jr., J.; Nadir, U.; Kluger, E. W.; Sedergran, T. C.; Panunto, T. W.; Billmers, R.; Jenkins Jr., R.; Turchi, I. J.; Watson, W. H.; Chen, J. S.; Kimura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000.

250. Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *7*, 1774.

251. Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towso, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087.

peroximídicos, obteniéndose menores rendimientos y haciendo necesaria la purificación mediante cromatografía en columna.²⁵²



Esquema 7.21

La principal limitación de todos estos métodos está asociada a la preparación de las *N*-sulfoniliminas de partida que, hasta la publicación de nuestro procedimiento, no resultaba sencillo para los derivados de aldehídos y cetonas alquílicas.²⁵³ Es por ello que la diversidad estructural de las *N*-sulfoniloxaziridinas hasta entonces publicada era muy limitada, estando restringida principalmente a aldehídos aromáticos y a cetonas bicíclicas derivadas del alcanfor. Nuestro método para la preparación de *N*-sulfoniliminas¹⁰⁰ soluciona en buena medida los problemas existentes, por lo que resultaba previsible que con su uso se pudiera también incrementar la diversidad estructural de las oxaziridinas.

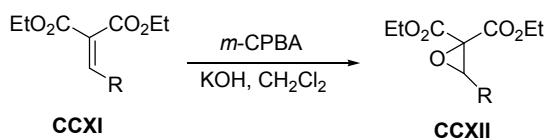
En otro contexto, nuestro grupo de investigación había utilizado el sistema *m*-CPBA/KOH para la epoxidación de dobles enlaces altamente electrofílicos **CCXI** (Esquema 7.22).²⁵⁴ El sistema resultó eficaz para olefinas muy polarizadas, portadores de dos grupos electrón atrayentes en el mismo carbono olefínico. En comparación con otros métodos descritos, resultó más efectivo, permitiendo incluso reacciones quimiosselectivas para la epoxidación de dobles enlaces desactivados en presencia de otros activados en la misma molécula.

252. (a) Kraïem, J.; Othman, R. B.; Hassine, B. B. C. *R. Chimie*, **2004**, 7, 1119. (b) Davandi, J. A. Karami, B.; Zolfigol, M. A. *Synlett*, **2002**, 933.

253. Véase introducción del presente capítulo.

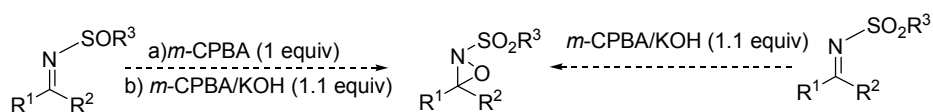
100. (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 6, 179. (b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A.; Cid, M. B. *Org. Synth.* **2007**, 84, 129.

254. García Ruano, J. L.; Fajardo, C.; Fraile, A.; Martín, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4300.



Esquema 7.22

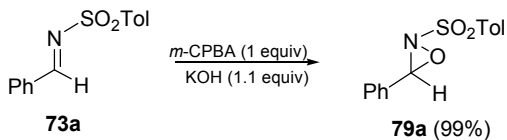
Con estos precedentes nos planteamos como *objetivo* conjugar ambas metodologías: oxidación y epoxidación nucleófila para obtener directamente las *N*-sulfoniloxaziridinas a partir de las *N*-sulfiliminas. El método implicaría el uso sucesivo de *m*-CPBA y *m*-CPBA/KOH (Esquema 7.23), que podría realizarse en un único matraz de reacción (“one pot”). El método podría resultar atractivo y tener algunas ventajas respecto de los hasta ahora publicados.



Esquema 7.23

7.4.2.- Síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir de *N*-sulfiliminas

En primer lugar, se estudió la reacción de la *N*-*p*-tolilsulfonilbencilidenimina **73a** con *m*-CPBA/KOH. Sobre una suspensión blanca del *m*-cloroperbenzoato (generado a partir de una mezcla 2:1 KOH/*m*-CPBA en CH₂Cl₂ durante 5 minutos), se adicionó la sulfonilimina **73a**. Instantáneamente, la reacción dio lugar a la oxaziridina **77a** en rendimiento cuantitativo mediante un simple filtrado de las sales generadas (Esquema 7.24).



Esquema 7.24

La comparación de este método con otros previamente utilizados para la obtención de la misma oxaziridina **79a**, nos reveló una serie de ventajas (Tabla 7.5). Por ejemplo, *Davis y col.* utilizan como oxidante *m*-CPBA en un sistema bifásico

(CH₂Cl₂/H₂O/NaHCO₃), con rendimientos cercanos al 60% tras largos tiempos de reacción (12-24h). El mismo autor mejoró la reactividad disminuyendo el tiempo de reacción hasta 5 h. y el rendimiento hasta el 90% con catalizadores de transferencia de fase (PTC)²⁵⁰ (entrada 1, Tabla 7.5). Otra mejora supuso utilizar oxone[®] como oxidante, lo que proporcionó **79a** en rendimiento casi cuantitativo después de una cristalización en *n*-pentano/AcOEt (entrada 2, Tabla 7.5). Otros métodos como los derivados de ácidos peroximídicos procedían con menor rendimiento (76-89%), utilizando complicados protocolos de oxidación (H₂O₂, TBAB, CCl₃CN, CH₂Cl₂, H₂O, NaHCO₃), que además requerían purificación cromatográfica para obtener la oxaziridina químicamente pura (entrada 3, Tabla 7.5).²⁵² La comparación de estos métodos (entradas 1-3, Tabla 7.5) con nuestro protocolo (entrada 4, Tabla 7.5) pone de manifiesto que este último es más eficaz ya que requiere menores tiempos de reacción (proceso instantáneo), transcurre con rendimiento cuantitativo y el método de aislamiento es más sencillo (filtración).

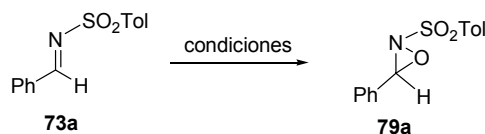
*De este análisis se deduce que la reacción del m-Cl-C₆H₄-COOO⁻ con la N-sulfonilimina **73a** para dar lugar a la N-sulfoniloxaziridina **79a** constituye el mejor método de los descritos en términos de rendimiento, tiempo de reacción, y facilidad de aislamiento.*

Resultan sorprendentes las diferencias existentes entre nuestro método y el original de Davis, teniendo en cuenta que ambos utilizan el mismo reactivo (ArCO₂⁻ generado con el *m*-CPBA y NaHCO₃/H₂O). La clave de la mayor reactividad de nuestro sistema reside en el empleo de medios anhidros (KOH/*m*-CPBA en CH₂Cl₂), determinantes para una mayor nucleofilia del anión y, simultáneamente de una mayor facilidad de purificación.

250. Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, 7, 1774.

252. (a) Kraïem, J.; Othman, R. B.; Hassine, B. B. C. *R. Chimie*, **2004**, 7, 1119. (b) Davandi, J. A. Karami, B.; Zolfigol, M. A. *Synlett* **2002**, 933.

Tabla 7.5. Comparación de los métodos más importantes en la obtención de la oxaziridinas **73a** con nuestro procedimiento.



Entrada	Condiciones	Tiempo de reacción	Rdto. (%)	Aislamiento
1	Sistema bifásico de oxidación con <i>m</i> -CPBA (HCCl ₃ /NaHCO ₃ -H ₂ O) y PTC ²⁵⁰	4-5 h	92	Extracción + cristalización
2	Oxone [®] , KHCO ₃ -H ₂ O ²⁵¹	2 h	95	Extracción + cristalización
3	Ácido peroximidico (H ₂ O ₂ , TBAB, CCl ₃ CN, CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, NaHCO ₃) ²⁵²	0.5 h	85	Extracción + cromatográfica en sílica gel
4	Nuestro método (<i>m</i> -CPBA, KOH)	<1 min	100	Filtración

Dado que las *N*-sulfoniliminas pueden ser obtenidas instantáneamente a partir de las *N*-sulfoniliminas por oxidación con *m*-CPBA (sección 7.1), nos planteamos la obtención de *N*-sulfoniloxaziridinas por reacción sucesiva de las *N*-sulfoniliminas con *m*-CPBA y *m*-CPBA/KOH. La síntesis de las *N*-sulfoniloxaziridinas a partir de las *N*-sulfoniliminas (en vez de las *N*-sulfoniliminas) poseía *a priori* una serie de ventajas. La primera radica en la gran estabilidad de las *N*-sulfoniliminas, que pueden almacenarse durante periodos muy prologados de tiempo, mientras que las *N*-sulfoniliminas sufren una descomposición mucho más rápida. La segunda ventaja potencial reside en que al utilizar *m*-CPBA en ambas etapas de reacción, elimina la necesidad de purificar el intermedio pudiendo realizarse ambas etapas en el mismo matraz de reacción ("one pot"). Finalmente, el método aprovecharía la gran variedad estructural que puede conseguirse a partir de los *N*-sulfonil derivados, haciendo

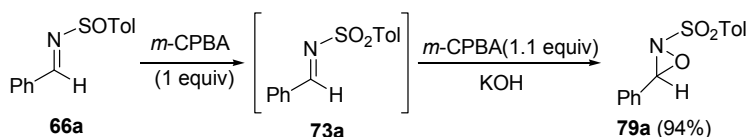
250. Davis, F.A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, 7, 1774.

251. Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towso, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2087.

252. (a) Kraïem, J.; Othman, R. B.; Hassine, B. B. C. R. *Chimie* **2004**, 7, 1119. (b) Davandi, J. A. Karami, B.; Zolfigol, M. A. *Synlett* **2002**, 933.

posible la preparación de derivados de aldehídos alquílicos, de cetonas enolizables, etc...

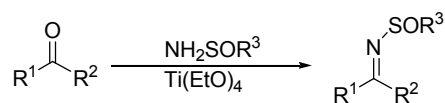
Inicialmente se estudió la transformación directa de la *N*-sulfinilimina **66a** en *N*-sulfoniloxaziridina **79a** (Esquema 7.25). Se realizaron distintos ensayos, donde se variaron los equivalentes de KOH utilizados, siendo fija la cantidad de *m*-CPBA que en la primera etapa era de 1 equivalente y en la segunda de 1.1. Al utilizar una mezcla 1:1 *m*-CPBA/KOH en la segunda etapa y realizar el aislamiento mediante el filtrado del producto a través de un filtro de pliegues, se obtuvo la oxaziridina **79a** junto con una gran cantidad de ácido 3-clorobenzoico. Con objeto de evitar un paso adicional de purificación (columna cromatográfica o varios lavados con NaHCO₃ que podrían destruir la oxaziridina) se añadieron dos equivalentes de KOH, precipitando así la sal del ácido 3-clorobenzoico en el mismo medio de reacción (CH₂Cl₂). Al filtrar dicho crudo de reacción, el 3-clorobenzoato potásico se pudo eliminar en el filtro de pliegues obteniéndose la oxaziridina **79a** junto con una cantidad todavía apreciable de ácido 3-clorobenzoico. Esto se solucionó aumentando el número de equivalente de KOH hasta 3.5, dando lugar a la oxaziridina totalmente pura por simple filtración, con un rendimiento del 94% (Esquema 7.25).



Esquema 7.25

Tras esta optimización de condiciones, preparamos una serie de *N*-sulfiniliminas racémicas mediante la utilización del método desarrollado anteriormente (véase sección 7.1). Las *N*-sulfinamidas **7a-g**, con grupos de distinta naturaleza, fueron preparadas a partir de los disulfuros comerciales por tratamiento con NBS/MeOH seguido de LHDMS (véase Tabla 7.1). La condensación de los aldehídos y las cetonas se realizaron siguiendo la metodología de Davis con modificaciones en el tratamiento final de la reacción (Tabla 7.6).²⁵⁵

255. La mezcla de reacción es tratada con MeOH y unas gotas de una disolución saturada de NaHCO₃ hasta precipitación de la sales de titanio, que son filtradas mediante la utilización de una placa filtrate con una pequeña cantidad de Na₂SO₄ anhidro. Finalmente el disolvente es eliminado a presión reducida y el crudo purificado mediante cromatografía en columna.

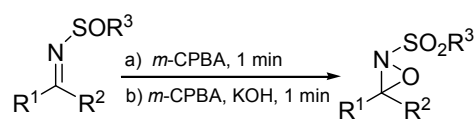
Tabla 7.6. Síntesis de varias *N*-sulfiniliminas

Entrada	R^1	R^2	R^3	Producto	Rto. (%)
1	Ph-	H-	<i>p</i> -Tol-	66a	96
2	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄ -	H-	<i>p</i> -Tol-	66b	92
3	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	H-	<i>p</i> -Tol-	66k	85
4	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ -	H-	<i>p</i> -Tol-	66f	81
5	PhCH=CH ₂ -	H-	<i>p</i> -Tol-	66g	80
6	Me-	H-	<i>p</i> -Tol-	66l	75
7	<i>i</i> -Pr-	Me-	<i>p</i> -Tol-	4f	65
8	Ph-	Me-	<i>p</i> -Tol-	4b	96
9	Ph-	H-	<i>t</i> -Bu-	16a	81
10	<i>i</i> -Pr-	H-	<i>t</i> -Bu-	16l	85
11	Ph-	H-	<i>i</i> -Pr-	80a	61
12	<i>i</i> -Pr-	H-	<i>i</i> -Pr-	80b	71
13	Ph-	H-	<i>n</i> -Pr-	81a	51
14	<i>i</i> -Pr-	H-	<i>n</i> -Pr-	81b	91
15	Ph-	H-	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	82a	83
16	<i>i</i> -Pr-	H-	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	82b	88
17	Ph-	H-	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ -	83a	71
18	<i>i</i> -Pr-	H-	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ -	83b	46
19	Ph-	H-	Me-	84	63

A continuación se sometieron algunas de estas *N*-sulfiniliminas representativas, derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos y cetonas a reacción con *m*-CPBA y *m*-CPBA/KOH para obtener las correspondientes *N*-*p*-tolilsulfoniloxaziridinas. Los resultados son recogidos en la Tabla 7.7. Las reacciones fueron muy eficientes en todos los casos. Las *N*-*p*-tolilsulfinilaldiminas aromáticas **66** con grupos electrón donadores y electrón atractores condujeron a las oxaziridinas **79a-f** en muy buenos rendimientos (entradas 1-4, Tabla 7.7). En todos los casos las reacciones fueron instantáneas.

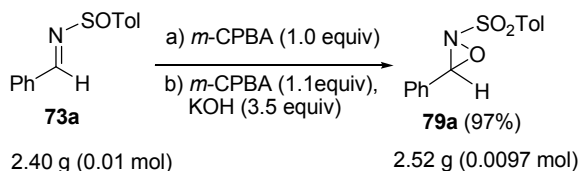
Resulta interesante que los dobles enlaces no sean afectados en este proceso, transformándose fácilmente la *N*-sulfinilimina **66g** en la **79g** (entrada 5, Tabla 7.7). Este resultado sugiere que la oxidación del grupo sulfinilo con *m*-CPBA es mucho más rápida que la epoxidación del doble enlace. Por otra parte, el *m*-cloroperbenzoato utilizado como reactivo en la segunda etapa, no es capaz de reaccionar con el doble enlace, lo que es razonable teniendo en cuenta su carácter eminentemente nucleófilo. Al tratar las *N*-sulfinilaldiminas y cetiminas enolizables en las condiciones de reacción anteriormente indicadas se obtuvieron las oxaziridinas sin ningún problema, indicando que las condiciones básicas de la segunda etapa no afectan la reactividad de las sulfiniliminas intermedias (entradas 6-8, Tabla 7.7).

Tabla 7.7. Síntesis de *N*-*p*-tolilsulfiniloxaziridinas **79-83b** partiendo de *N*-*p*-tolilsulfiniliminas



Entrada	Material de partida	R ¹	R ²	R ³	Prod.	anti:sin	Rto. (%)
1	66a	Ph-	H-	<i>p</i> -Tol-	79a	100:0	94
2	66b	3-	H-	<i>p</i> -Tol-	79b	100:0	89
3	66k	4-	H-	<i>p</i> -Tol-	79k	100:0	97
4	66f	4-	H-	<i>p</i> -Tol-	79f	100:0	96
5	66g	PhCH=C	H-	<i>p</i> -Tol-	79g	100:0	99
6	66l	Me-	H-	<i>p</i> -Tol-	79l	100:0	97
7	4f	<i>i</i> -Pr-	Me-	<i>p</i> -Tol-	85a	100:0	99
8	4b	Ph-	Me-	<i>p</i> -Tol-	85b	74:26	89
9	16a	Ph-	Me-	<i>t</i> -Bu-	86a	86:14	80

La simplicidad del procedimiento experimental nos llevó a realizar la reacción en escala multigramo (Esquema 7.27). De este modo partiendo de 0.01 mol (2.4 g) de la *N*-sulfinilimina **66a** se obtuvo la oxaziridina pura **79a** en un tiempo inferior a 5 minutos con un rendimiento del 97%, que es incluso mejor que el obtenido en escalas inferiores (entrada 1, Tabla 7.7).



Esquema 7.26

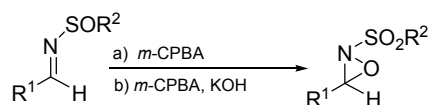
Los aspectos estereoquímicos de la reacción merecen comentario adicional. Las reacciones de las *N-p*-toluensulfinilcetiminas **4a**, **4b**, **4k**, **4f**, **4g** y **4l** (entradas 1-6, Tabla 7.7), conducen a la oxaziridina *anti*, como producto único. Análogo resultado se obtiene partiendo de la cetimina **4f**, que conduce a la oxaziridina **85a** (entrada 7, Tabla 7.7), es la que el grupo *p*-tolilo adopta una disposición *trans*- respecto del grupo más voluminoso, el isopropilo. Sin embargo, la *N*-sulfinilcetimina **4b**, cuando se somete a las mismas condiciones de reacción, evoluciona hasta una mezcla 74:26 de las oxaziridinas *anti* y *sin* (entrada 8, Tabla 7.7). Estos resultados pueden explicarse admitiendo que la proporción resultante corresponde a una equilibración termodinámica de las oxaziridinas, fruto de la baja energía requerida para la inversión de nitrógeno en el caso de las sulfoniloxaziridinas.²⁵⁶ La comparación de los resultados obtenidos en las entradas 7 y 8 sugieren que el tamaño efectivo del grupo isopropilo es sensiblemente superior al del fenilo en este tipo de procesos, lo que puede justificarse teniendo en cuenta que no existen restricciones para el giro en torno al enlace C-Ph, y el anillo adopta la disposición más favorable. En este punto, pensamos en el incremento de tamaño del grupo sulfonilo podría contribuir a diferenciar más la estabilidad realativa de los isómeros *anti* y *sin*, haciendo que las reacciones fueran más selectivas. Por ello, preparamos y estudiamos el comportamiento de la *N-t*-butilsulfinilcetimina **16a** (entrada 8, Tabla 7.7). Según puede observarse, las predicciones fueron correctas, obteniéndose ahora una mezcla 86:14 de oxaziridina *anti:sin*, lo que indica que el proceso es más selectivo que en el caso **4b** (entrada 8, Tabla 7.7).

Con el fin de comprobar la aplicabilidad general del proceso, se estudiaron distintas oxaziridinas conteniendo diferentes grupos unidos al átomo de azufre (Tabla 7.8). La oxidación de las *N*-*o*-metoxifenilsulfonilimininas **83a** y **83b**, a las correspondientes *N*-sulfoniloxaziridinas **87a** y **87b**, tuvo lugar de formar similar a la de los *p*-tolilderivados (entradas 1 y 2, Tabla 7.8), transcurriendo con excelentes rendimientos. Estas oxaziridinas podrían ser de interés en procesos asimétricos, ya que los átomos de oxígeno y nitrógeno se encuentran en disposición adecuada para la formación de quelatos estables.

256. (a) Jennings, W. B.; Watson, S. P.; Tolley, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8099. (b) Jennings, W. B.; Watson, S.; Boyd, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 931.

Las *N*-alquilsulfoniloxaziridinas (entradas 3-8, Tabla 7.8) fueron también transformadas en las correspondientes *N*-sulfoniloxaziridinas con muy buenos resultados bajo las condiciones de oxidación utilizadas. Especialmente interesantes son los *t*-butil derivados **88a** y **88b** (entradas 3 y 4, Tabla 7.8).

Los resultados menos satisfactorios fueron encontrados al utilizar el grupo *p*-nitrofenilsulfonilo unido al nitrógeno. La causa más probable radica en la dificultad de llevar a cabo la oxidación del grupo sulfinilo de la iminas **82a** y **82b** (entradas 9 y 10, Tabla 7.8). Ésta resulta muy difícil debido a el empobrecimiento electrónico del átomo de azufre que causa el grupo *p*-nitrofenilo. La baja velocidad de oxidación determina que los tiempos de reacción sean mucho más largos (4-12 h.), lo que propicia la descomposición de las *N*-sulfoniliminas resultantes. Por ello, se realizó un cambio en el protocolo de la primera oxidación, introduciendo la imina en un medio de reacción que contiene ya los seis equivalentes de *m*-CPBA y cuatro de KOH, pudiéndose aislar la sulfoniloxaziridina **91a** en un rendimiento del 56% (entrada 9, Tabla 7.8) tras purificación cromatográfica. Peores resultados se obtuvieron a partir de la imina alifática (menos estable) **91b** (entrada 10, Tabla 7.8), a pesar de emplear este nuevo protocolo la oxaziridina **91b** no pudo ser separada de los productos de descomposición bajo procesos de purificación estándar, detectándose una conversión moderada del material de partida.

Tabla 7.8 Preparación de *N*-sulfoniloxaziridinas derivadas

Entrada	Material de partida	R ¹	R ²	Prod.	Rto. (%)
1	83a	Ph-	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ -	87a	99
2	83b	<i>i</i> -Pr-	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ -	87b	93
3	16a	Ph-	<i>t</i> -Bu-	88a	99
4	16l	<i>i</i> -Pr-	<i>t</i> -Bu-	88b	99
5	80a	Ph-	<i>i</i> -Pr-	89a	91
6	80b	<i>i</i> -Pr-	<i>i</i> -Pr-	89b	83
7	81a	Ph-	<i>n</i> -Pr-	90a	99
8	81b	<i>i</i> -Pr-	<i>n</i> -Pr-	90b	93
9 ^a	82a	Ph-	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	91a	56
10 ^a	82b	<i>i</i> -Pr-	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	91b	32 ^b

^a Los tiempos de reacción fueron mayores (4-12 horas). ^b Conversión medida por ¹H-RMN.

Como conclusión se puede afirmar que se ha encontrado un método altamente eficaz para la síntesis de *N*-alquisulfonil y *N*-arilsulfonil oxaziridinas a partir de las correspondientes *N*-sulfinilaldiminas (aromáticas o alifáticas) o *N*-sulfinilcetiminas. Este método consiste en la oxidación consecutiva de la imina con 1 equivalente de *m*-CPBA y 1.1 equivalente de *m*-CPBA/KOH, según un proceso "one pot". Las condiciones de reacción son extremadamente suaves (normalmente menos de 2 min. a temperatura ambiente) y la purificación extremadamente fácil (filtración).

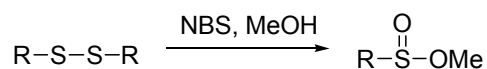
7.5. PARTE EXPERIMENTAL

7.5.1. Técnicas y métodos generales

Se utilizaron las técnicas y métodos generales, así como el proceso de secado del *m*-CPBA, descritos en el capítulo 2 (epígrafe **2.5.2** y **2.5.2**). La riqueza del ácido perbenzoico/ácido benzoico fue contrastada mediante el procedimiento descrito en la bibliografía.²⁵⁷ También puede realizarse mediante HPLC (ZORBAX RX-C8), empleando como eluyente una mezcla 50:50 agua:metanol y un flujo de 0.5 mL/min midiendo la absorción a 210 nm (ácido 3-clorobenzoico *t_R*= 5.5 min, ácido 3-cloroperbenzoico *t_R*= 21.5 min).

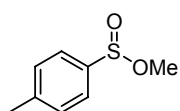
257. McDonald, R. N.; Steppel, R. N.; Dorsey, J. E. *Org. Synth.* **1970**, 50, 15.

7.5.2 Procedimiento general para la síntesis de sulfinatos de metilo racémicos



Sobre una disolución del correspondiente disulfuro comercial (0.08 mol) en 200 mL de MeOH se añaden lentamente 0.26 mol de NBS a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añade lentamente una disolución saturada de Na₂SO₃ hasta desaparición del color marrón de la disolución. La mezcla se diluye con 200 mL de CH₂Cl₂, y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3x100 mL). Finalmente, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina bajo presión reducida.

4-Metilfenilsulfinato de metilo (71a)²³⁴

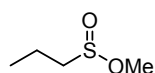


Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método general a partir del *p*-tolildisulfuro comercial. Tiempo de reacción 15 min.

Rendimiento: 99%.

¹H-NMR (300 MHz): 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

n-Propilsulfinato de metilo (71c)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método general a partir del *n*-propildisulfuro comercial. Tiempo de reacción 10 min.

Rendimiento: 97%.

IR (NaCl): 2968, 2878, 1719, 1166 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 3.51 (s, 3H), 2.51-2.38(m, 2H), 1.49 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

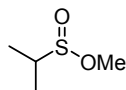
¹³C-NMR (75MHz): 57.9, 53.5, 14.8, 12.7.

234. Brownbridge, P.; Jowett, I.C. *Synthesis* **1987**, 252.

EM (EI): m/z 122 (M, 31), 80 (100), 65 (28), 63 (15).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_4H_{10}O_2S$: 122.0402; encontrado: 122.0399.

***i*-Propilsulfinato de metilo (71d)²³⁴**

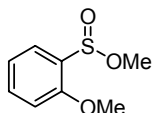


Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método general a partir del isopropildisulfuro comercial. Tiempo de reaccion 30 min.

Rendimiento: 93%

¹H-NMR (300 MHz): 3.60 (s, 3H), 2.54 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

2-Metoxifenilsulfinato de metilo (71e)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método general a partir del 2-metoxifenil disulfuro. Tiempo de reaccion 10 min.

Rendimiento: 80%.

IR (NaCl): 3009, 2975, 1737, 1436 cm^{-1} .

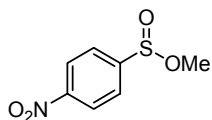
¹H-NMR (200 MHz): 7.66 (dd, $J = 5.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 6.98 (dt, $J = 6.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

¹³C-NMR (50MHz): 157.1, 133.6, 125.5 (2C), 120.2, 111.1, 55.5, 49.8.

EM (EI): m/z 186 (M, 12), 155 (62), 125 (100), 97 (73), 92 (20).

EMAR [M+1]: Calculado para $C_8H_{10}O_3S$: 186.0351; encontrado: 186.0342.

4-Nitrofenilsulfinato de metilo (71f)²⁵⁸



Se obtiene como un sólido marrón siguiendo el método general para la síntesis de sulfinatos de metilo con ligeras modificaciones en el procedimiento. La modificación consiste en utilizar 5 equiv. de NBS y una disolución del disulfuro en 200 mL de

234. Brownbridge, P.; Jowett, I.C. *Synthesis* **1987**, 252.

258. (a) Monini, B.; Gheretti, S.; Modena, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, 93, 1222. (b) Exner, O.; Dembech, P.; Vivarelli, P. *J. Chem. Soc. (B): Phys. Org.* **1970**, 278.

MeOH/CH₂Cl₂ (7:3). La reacción se sigue por TLC (12 h) a temperatura ambiente. El crudo de reacción se cromatografía (AcOEt-hexano, 1:6), obteniéndose el sulfinato como un sólido amarillo.

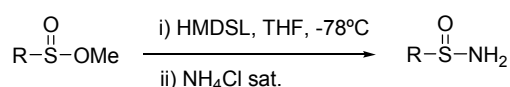
Rendimiento: 80%.

Pf.: 46-47 °C (Et₂O/pentano); [Bibl. 47-48 °C].³⁶

¹H-NMR (200 MHz): 8.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H).

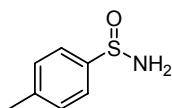
¹³C-NMR (50MHz): 150.0, 149.9, 126.6, 124.0, 50.4.

7.5.3.- Procedimiento general para la síntesis de sulfinatos de metilo racémico



Sobre una disolución del correspondiente sulfinato de metilo (0.058 mol) en THF (150 mL) a -78 °C, se añade una disolución de LHMDs (0.088 mol 1M en THF). Transcurridos 5 min. se eleva la temperatura de la reacción a 25 °C y se deja reaccionar durante 2 h. Finalizada la reacción, controlada por TLC, la mezcla se trata con 50 mL de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se mantiene la agitación durante 1 hora. La reacción se extrae con AcOEt (3x 100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina bajo presión de vapor reducida. El sólido marrón se cristaliza en hexano, obteniéndose la correspondiente N-sulfinamida.

p-Toluensulfinamida (8a)⁹⁷



Se obtiene como un sólido marrón aplicando el método general para la síntesis de sulfinamidas a partir de **71a**.

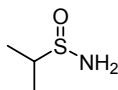
Rendimiento: 93%.

P.f.: 113 °C (hexano) [Bibl. 113 °C].³⁹

97. Davis, F. A.; Reddy, D. E.; Szezewy, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6229.

¹H-NMR (200 MHz): 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.58 (sa, 2H), 2.38 (s, 3H).

***i*-Propilsulfinamida (8d)**²⁵⁹



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el método general a partir de **71d**. En este caso la fase acuosa se extrae con 100 mL de AcOEt y 100 mL de CH₂Cl₂.

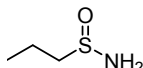
Rendimiento: 93%.

P.f.: 64-65 °C; [Bibl. 64-65 °C].²⁵⁹

¹H-NMR (300 MHz): 3.88 (sa, 2H), 2.72 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (50MHz): 54.6, 14.7, 14.6.

***n*-Propilsulfinamida (8c)**



Se obtiene como un aceite amarillo aplicando el método general a partir de **1c**.

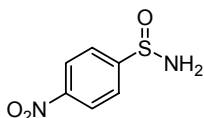
Rendimiento: 40%.

IR (NaCl): 3227, 2966, 1577, 1051 cm⁻¹.

¹H-NMR (200 MHz): 4.89 (sa, 2H), 2.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.57 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (50MHz): 58.5, 16.4, 12.8.

4-Nitrofenilsulfinamida (8f)²⁶⁰



Se obtiene como un sólido amarillo siguiendo el método general como un sólido amarillo a partir de **71f**.

Rendimiento: 84%.

259. Chiang, Y. H.; Luloff, J. S.; Schipper, E. J. *Org. Chem.* **1969**, 34, 2397.

260. Sato, R.; Chiba, S.; Takikawa, Y.; Takizama, S.; Saito, M. *Chem. Lett.* **1983**, 535.

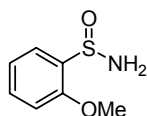
P.f.: 158-159 °C.

¹H-NMR (200 MHz): 8.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.0, 2H), 4.45 (bs, 2H).

¹³C-NMR (50MHz, DMSO-d₆): 155.9, 149.6, 127.9, 124.7.

Análisis elemental: calculado para C₆H₆N₂O₃S: C, 38.70; H, 3.25; N, 15.05; S, 17.22; Encontrado: C, 38.69; H, 3.38; N, 14.78; S, 16.98.

4-Nitrofenilsulfinamida (8e)



Se obtiene como un sólido amarillo aplicando el método general para la síntesis de sulfinamidas a partir de **71e**.

Rendimiento: 70%.

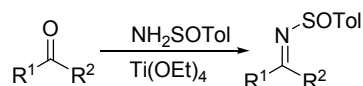
P.f.: 142-144 °C (AcOEt-hexano).

IR (NaCl): 3259, 2943, 1589, 1036 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 7.71 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (sa, 2H), 3.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz): 156.2, 134.3, 132.9, 124.9, 121.1, 111.5, 55.9.

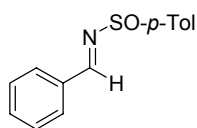
7.5.4.-Procedimiento general para la síntesis de N-sulfinilaldiminas y cetiminas



En un matraz de dos bocas con refrigerante, septum, agitador magnético y bajo argón, se añade la sulfonamida (1.0 equiv), el aldehído (1.30 mmol) o cetona (6.50 mmol), 20 mL de CH₂Cl₂ y Ti(OEt)₄ (2 mmol si es aldehído y 5 mmol si es cetona) y se calienta a reflujo. Finalizada la reacción, controlada por TLC, se enfría a 0 °C y se añaden 10 mL de MeOH y algunas gotas de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que se observa la precipitación de las sales de titanio. Posteriormente la mezcla de reacción se filtra a través de una placa filtrante conteniendo Na₂SO₄, y se lava varias veces con AcOEt. Finalmente, el disolvente se elimina bajo presión

reducida. El crudo se cromatografía (eluyente indicado en cada caso) obteniéndose la *N*-sulfonilimina correspondiente. En algunos casos el producto puede obtenerse por precipitación (es indicado en cada caso en particular).

***N*-(Benciliden)-*p*-toluensulfinamida (66a)⁹⁷**



Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano después de 6 horas de reacción. Disolvente de cristalización: Hexano. El compuesto se obtiene como un sólido amarillo.

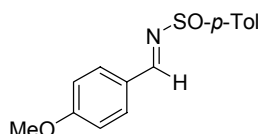
Rendimiento: 66%.

P.f.: 86-87 °C.

IR (NaCl): 3259, 2943, 1589, 1036 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 8.75 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=7.32 (sistema AA'BB', 4H), 7.5 (m, 3H), 2.42 (s, 3H).

***N*-(*p*-Metoxibenciliden)-*p*-toluensulfinamida (66b)⁹⁷**



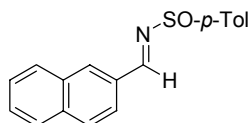
Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 12 horas de reacción. Se obtiene como un sólido blanco, tras purificación en columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 3:2).

Rendimiento: 67%.

P.f.: 89-91 °C.

¹H-NMR (300 MHz): 8.66 (s, 1H), 7.77 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*= 7.3 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H, OMe), 2.37 (s, 3H).

***N*-(2-Naftilmetiliden)-*p*-toluensulfinamida (66c)⁹⁷**



Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 6 horas de reacción. Disolvente de

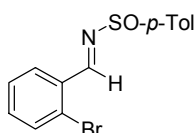
97. Davis, F. A.; Reddy, D. E.; Szezewyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6229.

cristalización: Hexano/Et₂O (5/1). El compuesto se obtiene como un sólido amarillo.

Rendimiento: 62%.

¹H-NMR (200 MHz): 9.35 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.07-7.80 (m, 4H), 7.70-7.40 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

***N*-(2-Naftilmetiliden)-*p*-toluensulfinamida (66e)**



Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 12 horas. Disolvente de cristalización: 4/1 Hexano/Et₂O. El compuesto se obtiene como un sólido amarillo.

Rendimiento: 62%.

P.f.: 104-106 °C.

IR (NaCl): 3420, 1637, 1593, 1557, 1490, 1348, 854 cm⁻¹.

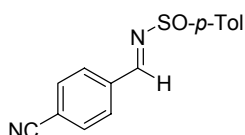
¹H-NMR (200 MHz): 9.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 160.0, 141.8, 141.5, 133.5, 133.4, 132.6, 129.9, 129.8, 127.6, 126.6, 124.7, 21.4.

EMAR [M+1]: Calculado para C₁₄H₁₂BrNOS: 322.9802; encontrado: 322.9797.

Análisis elemental: calculado para C₁₄H₁₂BrNOS: C, 52.18; H, 3.75; N, 4.35; S, 9.95. Encontrado: C, 51.98; H, 3.63; N, 4.07; S, 10.08.

***N*-(*p*-Cianobenciliden)-*p*-toluenesulfinamida (66f)**



Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 15 horas de reacción. Disolvente de cristalización: Hexano. El compuesto se obtiene como un sólido blanco.

Rendimiento: 60%.

P.f.: 158-160 °C.

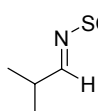
IR (NaCl): 3300, 2228, 1607, 1594, 1556, 1490, 1102 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 8.76 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz): 158.8, 142.1, 140.9, 137.3, 132.6, 130.0, 129.8, 124.7, 118.0, 115.6, 21.4.

EMAR [M+1]: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: 268.0670; encontrado: 268.0664.

***N*-(2-Metilpropiliden)-*p*-toluensulfinamida (66i)⁹⁷**

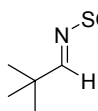


Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 6 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:2).

Rendimiento: 71%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 8.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.20-1.10 (m, 6H).

***N*-(2,2-dimetilpropiliden)-*p*-toluenesulfinamida (66j)⁹⁷**

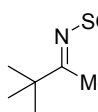


Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 6 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 2:1).

Rendimiento: 79%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 8.10 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

(1,2,2-Trimetilpropiliden)-*p*-toluenesulfinamida (8g)⁹⁸



Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 15 horas de reacción. Se obtiene como un

97. Davis, F. A.; Reddy, D. E.; Szewczyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6229.

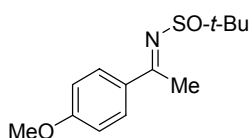
98. Davis, F. A.; Lee, Seung; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 6:1).

Rendimiento: 48%.

¹H-NMR (300 MHz): 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.13 (9H).

***N*-α-Metil-(4-metoxibenciliden)-*t*-butanosulfinamida (16f)**



Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 20 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 2:1).

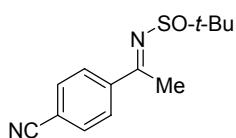
Rendimiento: 62%.

IR (NaCl): 2963, 1591, 1562, 1257. 1055 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 7.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 162.5, 129.2, 128.4, 128.1, 113.7, 57.1, 55.4, 22.4, 22.1, 19.6.

***N*-α-Metil-(4-nitrilobenciliden)-*t*-butanosulfinamida (16h)**



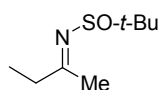
Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 6 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 2:1).

Rendimiento: 72%.

IR (NaCl): 2925, 2230, 1610, 1598, 1064 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 178.6, 141.6, 132.4, 128.3, 117.8, 116.1, 59.5, 29.6, 23.9.

***N*-(1-Metilpropiliden)-*t*-butanosulfinamida (16j)**

Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 24 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 2:1). Este compuesto fue obtenido como una mezcla *Z/E* en una proporción 1:4.

Rendimiento: 72%.

Isomero E:

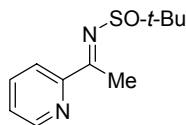
¹H-RMN (300 MHz): 2.31 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 185.6, 55.8, 36.2, 29.3, 21.7, 9.4.

Isomero Z:

¹H-RMN (300 MHz): 2.31 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 182.4, 55.8, 36.2, 29.3, 22.3, 13.7.

***N*-[1-(1-Piridinmetiliden)-*t*-butanosulfonamida (16k)**

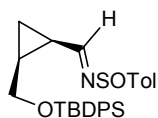
Se prepara, siguiendo el método general, a reflujo de diclorometano durante 18 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 2:1).

Rendimiento: 59%.

IR (NaCl): 3473, 2962, 1609, 1579, 1566, 1072 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 8.63 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 177.6, 155.2, 148.7, 136.4, 125.6, 121.8, 57.5, 22.4, 18.5.

N-(S)-p-Tolilsulfinilaldimina de (1S, 2R)-2-(terc-butildifenilsililo)metil-1-formilciclopropano (75)

Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el método general y utilizando *p*-toluensulfonamida **8a** ópticamente pura, a temperatura ambiente durante 12 horas reacción. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica: 1/3 (EtOAc/hexano).

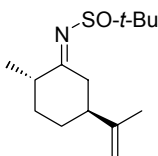
Rendimiento: 65%.

$[\alpha]_D^{20}$: +276.2 (c 0.66, CHCl₃).

IR (NaCl): 2956, 2857, 1607, 1427, 1109 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 6H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.93 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.04 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 167.5, 142.3, 141.4, 133.7, 129.7, 127.8, 127.7, 124.5, 63.0, 26.8, 24.9, 22.2, 21.4, 19.1, 13.3.

N-terc-Butilsulfinilcetimina de (2S,5S)-5-*i*-propenil-2-metilciclohexanona (77/77')

La (+)-hidrocarbona de partida fue obtenida diastereomericamente pura mediante separación cromatográfica (1/20, EtOAc/hexano) de una mezcla de epímeros en C2 (*cis/trans* 1/10), adquirida de la firma Aldrich. Su reacción con *t*-butilsulfonamida racémica (+/-)-**8g**, a reflujo de CH₂Cl₂ durante 12 horas, conduce a la N-sulfinilcetiminas.

Esta se obtiene como un aceite amarillo constituido por una mezcla de dos productos epímeros en el azufre, separables cromatográficamente utilizando como eluyente una mezcla 20:1 hexano/ acetato de etilo.

Rendimiento: 65% (combinado).

Cetimina 9: R_f = 0.6 (9:1 hexano/AcOEt).

$[\alpha]_D^{20}$: -215.6 (c 1.1, CHCl₃).

IR (NaCl): 3315, 2955, 2928 1624, 1475, 1071 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 4.64 (m, 2H), 3.53 (ddd, $J = 12.4, 4.5, 3.1$, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85 (t, $J = 12.5$, 2.1 Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.55-1.20 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 189.3, 147.5, 109.3, 56.1, 47.0, 43.6, 39.1, 36.0, 30.7, 22.0, 20.5, 16.1.

Cetimina 9': $R_f=0.4$ (9:1 hexano/AcOEt).

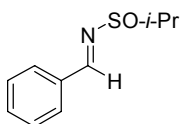
$[\alpha]_D^{20}$: +159.6 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3317, 3082, 2965, 2929, 1621, 1475, 1360, 1074 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz): 4.65 (m, 2H), 3.48 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 189.8, 147.2, 109.7, 55.8, 46.2, 43.3, 39.0, 35.7, 30.7, 21.9, 20.2, 16.2.

(*E*)-*N*-(Benciliden)-*i*-propanosulfinamida (80a)²⁶¹



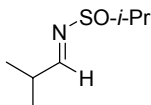
Se prepara, siguiendo el método general, a temperatura ambiente durante 12 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 4:1).

Rendimiento: 85%.

¹H-NMR (300 MHz): 8.56 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 3H), 2.94(sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 162.3, 133.8, 132.3, 129.2, 128.8, 53.7, 14.6, 13.4.

(*E*)-*N*-(2-Metilpropiliden)-*i*-propanosulfinamida (80b)



Se prepara, siguiendo el método general, a temperatura ambiente durante 12 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro

261. Fernández, I.; Valdivia, V.; Gori, B.; Alcudia, F.; Álvarez, E.; Khair, N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1307.

tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 4:1).

Rendimiento: 85%.

IR (NaCl): 1623, 1646, 1124, 911 cm^{-1} .

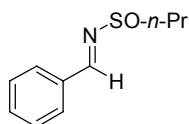
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 7.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.83(sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.71(dsept, $J = 4.4$, 6.8 Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz): 173.3, 53.1, 34.8, 18.9, 14.5, 13.1.

EM (FAB): m/z 162 (M+1, 39), 154 (100), 124 (11), 107 (19).

EMAR (FAB): calculado para $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NOS}$ [M +H]: 162.0958. Encontrado: 162.0953.

(*E*)-N-(Benciliden)-*n*-propanosulfinamida (81a)



Se prepara, siguiendo el método general, a temperatura ambiente durante 12 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 4:1).

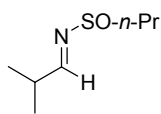
Rendimiento: 71%.

IR (NaCl): 3062, 2966, 1606, 1092 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 8.61 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 3H), 3.01-2.86 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz): 161.7, 133.9, 132.4, 129.3, 128.9, 57.5, 14.9, 13.2.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}$: C, 61.50; H, 6.71; N, 7.17; S, 16.42. Encontrado: C, 61.55; H, 6.77; N, 7.10; S, 16.55.

(E)-N-(2-Metilpropiliden)-*n*-propanosulfinamida (81b)

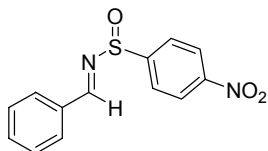
Se prepara, siguiendo el método general, a temperatura ambiente durante 7 horas de reacción. Se obtiene como un aceite incoloro tras purificación en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 7:1).

Rendimiento: 51%.

IR (NaCl): 2967, 2875, 1621, 1093 cm⁻¹.

¹H-NMR (200 MHz): 7.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.78-2.36 (m, 3H), 1.77-1.46 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 172.1, 57.1, 34.4, 18.5, 14.5, 13.0.

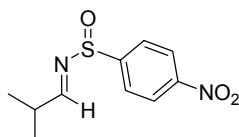
(E)-N-(Benciliden)-4-nitrobenzenesulfinamida (82a)

Se obtiene como un sólido amarillo aplicando el método general para la síntesis de *N*-sulfiniliminas, utilizando la *N*-sulfinamida **8f**, benzaldehído, y 2 equiv. de Ti(OEt)₄. Tiempo de reacción: 12 h. Columna cromatográfica: 1/5 (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 83%.

P.f.: 134-135 °C [Bibl. 135-136 °C]

¹H-NMR (200 MHz): 8.73 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.60-7.41 (m, 3H).

(E)-N-(2-Metilpropiliden)-4-nitrobenzenosulfinamida (82b)

Se obtiene como un sólido amarillo aplicando el método general para la síntesis de *N*-sulfiniliminas, utilizando la *N*-sulfinamida **8f** e isobutiraldehído. Tiempo de reacción: 1 h. En este caso la imina fue cristalizada en *n*-hexano.

Rendimiento: 88%.

P.f.: 49-50 °C (AcOEt-pentano).

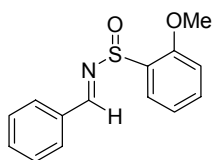
IR (NaCl): 1617, 1527, 1347, 852 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.68 (dsept, *J* = 4.3, 7.0 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 172.3, 151.4, 149.0, 125.6, 123.8, 34.5, 18.2.

EM (FAB): *m/z* 241 (*M*+1, 100), 170 (31), 154 (25), 136 (38), 72 (17).

(*E*)-N-Benciliden-2-metoxibencenosulfinamida (83a)



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el método general para la síntesis de *N*-sulfiniliminas, utilizando la *N*-sulfinamida **8e** y benzaldehído. Tiempo de reacción: 12 h. Columna cromatográfica: 1/3 (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 71%.

P.f.: 119-121 °C.

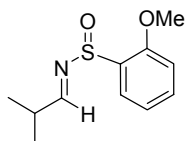
IR (NaCl): 3007, 2939, 1573, 1091 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 8.85 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.05 (dt, *J* = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 161.2, 156.9, 133.7, 132.8, 132.4, 129.5, 128.7, 124.5, 121.3, 111.7, 56.1.

EM (FAB): *m/z* 260 (*M*+1, 78), 155 (100), 91 (11), 57 (25).

EMAR (electrospray): calculado para C₁₄H₁₃NO₂S [*M* +H]: 260.0727. Encontrada: 260.0739.

(E)-N-(2-Metilpropiliden)-2-metoxibencenosulfinamida (83b)

Se obtiene como un aceite amarillo aplicando el método general para la síntesis de *N*-sulfinilimas utilizando la *N*-sulfinamida **8e** e isobutiraldehído. Tiempo de reacción: 12 h. Columna cromatográfica: 1/2 (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 46%.

P.f.: 119-121 °C.

¹H-RMN (200 MHz): 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.08 (dt, *J* = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 1.15 (dd, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 6H).

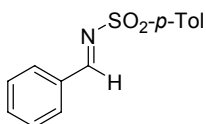
¹³C-RMN (50 MHz): 172.0, 156.9, 132.8, 132.5, 124.3, 121.4, 111.7, 56.2, 54.7, 18.9.

7.5.5.-Procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas a *N*-sulfonilimas



Sobre una disolución de la *N*-sulfinilimina (0.4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añade *m*-CPBA seco (0.4 mmol) a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se completa (menos de un minuto), la reacción se diluye con CH₂Cl₂ (8 mL) y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3x5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y finalmente el disolvente se elimina con presión reducida para dar la *N*-sulfonilimina pura.

***N*-Benciliden-*p*-toluensulfonamida (73a)²⁶²**



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general de oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **66a**.

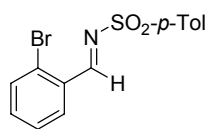
Rendimiento: 99%.

P.f.: 114-115 °C [Bibl. 112-113 °C].²⁶²

262. Chemia, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis*, **2000**, 1, 75.

¹H-RMN (200 MHz): 9.05 (s, 1H), 7.90-7.48 (m, 4H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

***N*-(2-Bromobenciliden)-*p*-toluensulfonamida (73e)**



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general de oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **66e**.

Rendimiento: 99%.

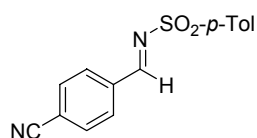
P.f.: 140-141 °C.

IR (NaCl): 1645, 1597, 1430, 1319, 1157 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 9.42 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 169.1, 144.9, 135.7, 134.5, 133.7 (2C), 131.1, 130.5, 129.5, 127.9, 126.3, 21.6.

***N*-(4-Nitrobenzyliden)-*p*-toluensulfonamida (73f)²⁶³**



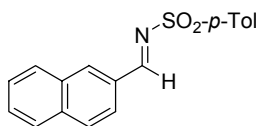
Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general de oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **66f**.

Rendimiento: 85%.

IR (NaCl): 1645, 1597, 1430, 1319, 1157 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 9.03 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

263. Klein, M.; Ugi, I. *Chem. Science* **1992**, 47, 887.

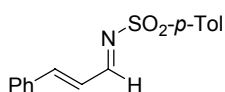
***N*-(2-Naftilmetilen)-*p*-toluensulfonamida (73f)²⁶⁴**

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general de oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **66f**.

Rendimiento: 95%.

P.f.: 80-81 °C.

¹H-RMN (200 MHz): 9.61 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

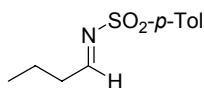
***(E)*-1-[(*p*-Toluensulfonil)imino]-3-fenil-2-buten-1-ol (73g)^{228f}**

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **66g**.

Rendimiento: 99%.

P.f.: 110-111 °C [Bibl. 109-110 °C].

¹H-RMN (200 MHz): 8.78 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.35 (m, 6H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 15.9, 9.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

***N*-Butiliden-*p*-toluensulfonamida (73h)**

Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **66h**. En este caso el *m*-CPBA fue añadido a la disolución de *N*-sulfinilimina en CH₂Cl₂ previamente calentada a 45 °C.

Rendimiento: 96%.

P.f.: 80-81 °C.

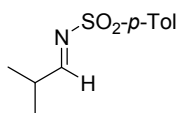
¹H-RMN (200 MHz): 8.57 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

264. Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 39, 6223.

228f. Boger, D. L.; Corbett, W. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4777.

^{13}C -RMN (75 MHz): 178.3, 144.6, 134.5, 129.7, 127.9, 37.6, 21.5, 17.9, 13.4.

***N*-*i*-Butiliden-*p*-toluensulfonamida (73i)^{228h}**



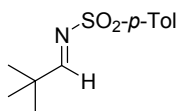
Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **66i**. En este caso el *m*-CPBA fue añadido a la disolución de *N*-sulfinilimina en CH_2Cl_2 previamente calentada a 45 °C.

Rendimiento: 99%.

P.f.: 116-118 °C [Bibl. 114-115 °C].^{228h}

^1H -RMN (200 MHz): 8.49 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

***N*-(2,2-Dimetilpropiliden)-*p*-toluensulfonamida (73j)**

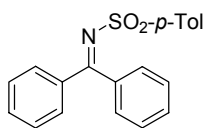


Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **66j**.

Rendimiento: 96%.

^1H -RMN (200 MHz): 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

***N*-(Difenilmetilen)-*p*-toluenesulfonamida (8a)^{228h}**



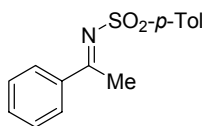
Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **4a**.

Rendimiento: 88%.

^1H -RMN (200 MHz): 7.70-7.30 (m, 10H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

228h. Lee, K. Y.; Lee, C. C.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231

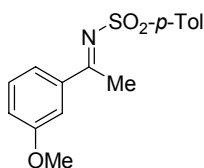
228h. Lee, K. Y.; Lee, C. C.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231

***N*-(1-Feniletílidén)-*p*-toluensulfonamida (8b)^{228g}**

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **4a**.

Rendimiento: 96%.

¹H-RMN (200 MHz): 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54-7.35 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

***N*-(3-Metoxibenciliden)-*p*-toluensulfonamida (8d)**

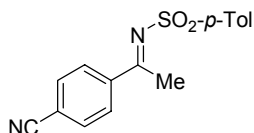
Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **4d**.

Rendimiento: 99%.

P.f.: 78-79 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.97 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 5H), 7.13 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 170.1, 160.0, 144.6, 133.6, 130.0, 129.9 (2C), 128.0, 125.2, 122.1, 113.3, 55.5, 21.6.

***N*-[1-(4-Nitrilofenil)etiliden)-*p*-toluensulfonamida (8e)**

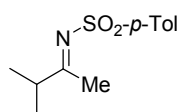
Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **4e**.

Rendimiento: 90%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 177.6, 143.9, 141.2, 137.9, 132.2, 129.5, 128.5, 127.1, 117.7, 116.0, 21.5, 21.0.

^{228g} Wolfe, J.; Ney, J. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4607.

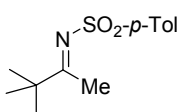
N-(1,2-Dimetilpropiliden)-p-toluensulfonamida (8f)

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de N-sulfiniliminas al compuesto **4f**.

Rendimiento: 90 %.

¹H-RMN (300 MHz): 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 193.7, 143.4, 138.6, 129.7, 126.4, 41.5, 21.9, 21.5, 19.2.

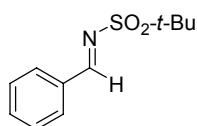
N-(1,2,2-Trimetilpropiliden)-p-toluensulfonamida (8g)²⁶⁵

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de N-sulfiniliminas al compuesto **4g**.

Rendimiento: 91%.

P.f.: 119-120°C.

¹H-RMN (200 MHz): 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.12 (s, 9 H).

N-Benciliden-t-butanosulfonamida (74a)²⁶⁶

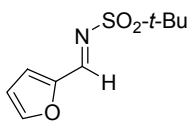
Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de N-sulfiniliminas al compuesto **16a**.

Rendimiento: 99%.

¹H-RMN (300 MHz): 9.05 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68-7.51 (m, 3H), 1.50 (s, 9H).

265. Sugihara, Y.; Iimura, S.; Nakayama, J. J. *Chem. Comm.* **2002**, 2, 134.

266. Artman, G. D.; Bartolozzi, A.; Franck, R. W.; Weinreb, S. M. *Synlett* **2001**, 232.

N-Furan-2-ilmetilen-*t*-butanosulfonamida (74b)

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **16b**.

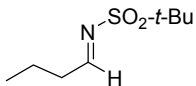
Rendimiento: 99%.

P.f.: 88-90 °C.

IR (NaCl): 2985, 1637, 1606, 1542, 1533, 1301, 1152.

¹H-RMN (300 MHz): 8.77 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

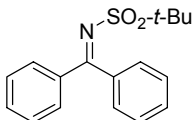
¹³C-RMN (75 MHz): 150.3, 149.6, 149.3, 124.2, 113.6, 58.4, 24.0.

N-Butiliden-*t*-butanosulfonamida (74c)

Se obtiene como una mezcla inseparable junto con un 10% de la oxaziridina correspondiente como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **16c**,

Rendimiento: 84%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.63 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

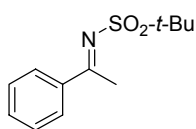
N-(Difenilmetilen)-*t*-butanosulfonamida (74d)

Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **16d**.

Rendimiento: 99%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.60-7.38 (m, 10H), 1.56 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 180.3, 135.1, 134.3, 133.6, 130.5, 130.1, 129.2, 127.8, 127.3, 59.3, 24.1.

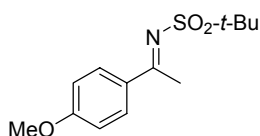
N-(1-Feniletiliden)-*t*-butanosulfonamida (74e)^{4c}

Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **16d**.

Rendimiento: 99%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.60-7.38 (m, 10H), 1.56 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 180.3, 135.1, 134.3, 133.6, 130.5, 130.1, 129.2, 127.8, 127.3, 59.3, 24.1.

N-[1-(4-Metoxifenil)etiliden]-*t*-butanosulfonamida (74f)

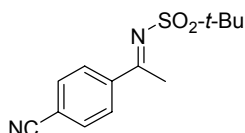
Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **16f**

Rendimiento: 99%.

IR (NaCl): 2931, 1593, 1565, 1290, 1120 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 176.0, 133.4, 130.3, 130.2, 113.9, 59.0, 55.5, 29.7, 24.0.

N-[1-(4-Nitrilofenil)etiliden]-*t*-butanosulfonamida (74h)

Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas al compuesto **16h**

Rendimiento: 99%.

P.f.: 99-101 °C.

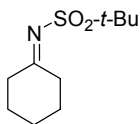
IR (NaCl): 2929, 2227, 1612, 1556, 1479, 1295, 1124 cm⁻¹.

4c. Chen, Y.-C.; Wu, T.-F.; Deng, J.-G.; Liu, H.; Cui, X.; Zhu, J.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5301.

¹H-RMN (300 MHz): 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 178.6, 133.6, 132.4, 128.3, 117.8, 116.0, 59.5, 29.6, 23.9.

***N*-Ciclohexiliden-*t*-butanosulfonamida (74i)⁴⁴**



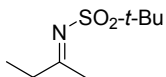
Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **16i**.

Rendimiento: 90%.

¹H-RMN (300 MHz): 2.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 193.4, 58.6, 40.3, 36.0, 27.9, 27.1, 24.9, 23.8.

***N*-Ciclohexiliden-*t*-butanosulfonamida (74j)**



Se obtiene como un aceite incoloro, constituido por una mezcla de isómeros *Z/E* (3/1), aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **16j**.

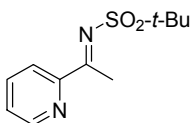
Rendimiento: 78%.

Isomero E:

¹H-RMN (300 MHz): 2.51 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 178.0, 60.1, 31.9, 29.7, 22.7, 14.1.

***N*-[1-(2-Piridin)etiliden]-*t*-butanosulfonamida (74k)**



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfinilimas al compuesto **16k**.

44. Artman, G. D.; Bartolozzi, A.; Franck, R. W.; Weinreb, S. M. *Synlett* **2001**, 232.

Rendimiento: 80%.

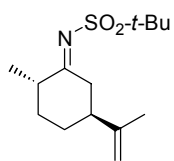
P.f.: 90-91 °C.

IR (NaCl): 2922, 1624, 1577, 1566, 1292 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 8.70 (da, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.8, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 181.7, 154.5, 149.1, 136.6, 126.6, 121.9, 59.2, 29.7, 23.9.

***N*-terc-Butilsulfonylacetimina de (2*S*, 5*S*)-5-isopropenil-2-metilciclohexanona (76)**



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la oxidación de *N*-sulfiniliminas la mezcla de diastereoisómeros **9** ó **9'** (epímeros en el azufre).

Rendimiento: 83%.

P.f.: 101-102 °C.

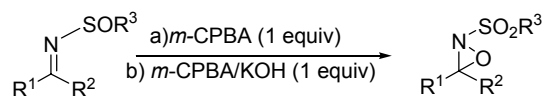
[α]_D²⁰: +58.2 (*c* 1.1, CHCl₃).

IR (NaCl): 3400, 2920, 1610, 1320, 1152 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 4.76 (m, 2H), 3.64 (dt, *J* = 12.4, 12.5 Hz, 1H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.19 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H);

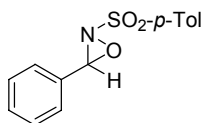
¹³C-RMN (75 MHz): 175.2, 147.2, 109.9, 59.0, 47.1, 43.9, 41.5, 36.3, 30.7, 23.9, 20.5, 16.1.

7.5.6.- Procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfonyloxaziridinas a partir de *N*-sulfiniliminas



Sobre una disolución de la correspondiente *N*-sulfinilimina (0.4 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ se añade *m*-CPBA (0.4 mmol) a temperatura ambiente. Finalizada la reacción (menos de 1 min.), controlada por TLC, el crudo se añade sobre una suspensión de *m*-CPBA (0.44 mmol) y KOH (1.4 mmol) en 1 mL de CH₂Cl₂ (previamente preparada y mantenida durante 5 min. a temperatura ambiente). Finalizada la segunda oxidación, la cual es también instantánea (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de pliegues (eliminando la sal del ácido carboxílico precipitada en el mismo CH₂Cl₂), y el disolvente se elimina bajo presión reducida, obteniéndose la *N*-sulfoniloxaziridina pura.

3-Fenil-2-*p*-tolilsulfoniloxaziridina (79a)²⁴⁹



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas. Esta reacción puede llevarse a cabo a escala multigramo partiendo de 2.4 g de la *N*-sulfinilimina, con lo que se obtiene la *N*-sulfoniloxaziridina como un sólido blanco con un 97% de rendimiento.

Rendimiento: 94% desde **66a** y 99% desde **73a**.

P.f.: 85-87° C; [Bibl. 87-89 °C]²⁴⁹

IR (NaCl): 3069, 2930, 1350, 1167 cm⁻¹.

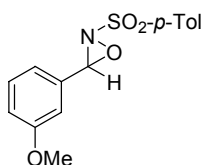
¹H-RMN (200 MHz): 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43-7.40 (m, 7H), 5.45 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 150.8, 146.4, 131.4, 129.4 (2C), 128.7 (2C), 128.2, 76.3; 21.8.

EM (FAB): *m/z* 276 (M+1, 56), 155 (51), 136 (51), 106 (100), 91 (71).

EMAR (electrospray): calculado para C₁₄H₁₃NO₃S [M +Na] 298.0508. Encontrado: 298.0514.

249. Davis, F. A.; Lamendola Jr., J.; Nadir, U.; Kluger, E. W.; Sedergran, T. C.; Panunto, T. W.; Billmers, R.; Jenkins Jr., R.; Turchi, I. J.; Watson, W. H.; Chen, J. S.; Kimura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000.

3-(3-Metoxifenil)-2-*p*-tolilsulfoniloxaziridina (79b)

Se obtiene como un aceite amarillo aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **37m**.

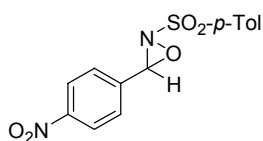
Rendimiento: 89%.

IR (NaCl): 3007, 2961, 2840, 1768, 1596, 1169 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42(d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 146.4, 130.0 (2C), 129.7 (2C), 129.4 (2C), 120.8, 117.8, 112.3, 76.3, 55.3, 21.8.

Análisis elemental: calculado para C₁₅H₁₅NO₄S: C, 59.00; H, 4.95; N, 4.59; S, 10.50. Encontrado: C, 58.89; H, 4.91; N, 4.36; S 10.27.

3-(4-Nitrofenil)-2-*p*-tolilsulfoniloxaziridina (79k)²⁴⁹

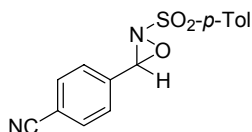
Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **66k**.

Rendimiento: 97%.

P.f.: 141-143 °C [Bibl. 146-147°C]²⁷

¹H-RMN (200 MHz): 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) y 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 2.50 (s, 3H).

249. Davis, F. A.; Lamendola Jr., J.; Nadir, U.; Kluger, E. W.; Sedergran, T. C.; Panunto, T. W.; Billmers, R.; Jenkins Jr., R.; Turchi, I. J.; Watson, W. H.; Chen, J. S.; Kimura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000.

3-(4-Nitrofenil)-2-*p*-tolilsulfoniloxaziridina (79f)

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **66f**.

Rendimiento: 96%.

P.f.: 120-122 °C.

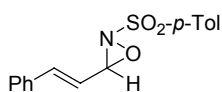
IR (NaCl): 3105, 2226, 1703, 1186 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 2.50 (s, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 146.8, 135.6, 132.2 (2C), 131.2 (2C), 129.4, 128.9, 127.8, 74.9, 21.8.

EM (FAB): *m/z* 301 (M+1, 35), 284 (36), 154 (81), 137 (100), 106 (74), 91 (70).

EMAR (electrospray): calculado para C₁₅H₁₂N₂O₃S [M +H] 301.0641. Encontrado: 301.0654.

3-(2'-Feniletenil)-2-*p*-tolilsulfoniloxaziridina (79g)

Se obtiene como un aceite amarillo aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **66g**.

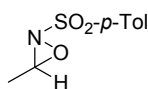
Rendimiento: 99%.

IR (NaCl): 3063, 1684, 1165 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39-7.31(m, 7H), 7.09 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 146.3, 142.0, 129.9, 129.6, 129.2, 128.8, 128.6, 127.9, 127.2, 119.8, 77.3, 21.7.

Análisis elemental: calculado para C₁₅H₁₅NO₄S: C, 63.77; H, 5.02; N, 4.65; S, 10.64. Encontrado: C, 63.88; H, 5.05; N, 4.76; S, 10.71.

3-Metil-2-*p*-tolilsulfoniloxaziridina (79I)

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **66I**.

Rendimiento: 97%.

P.f.: 51-52 °C.

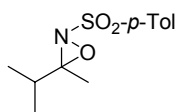
IR (NaCl): 3069, 2924, 1350, 1168 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.71 (c, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 146.2, 134.4, 129.4, 129.2, 75.1, 21.7, 17.1.

EM (FAB): *m/z* 214 (*M*+1, 18), 154 (51), 136 (71), 73 (51), 57 (97), 55 (100).

EMAR (electrospray): calculado para C₉H₁₁NO₃S [*M*+Na] 236.0351. Encontrado: 236.0362.

3-*i*-Propil-*p*-tolilsulfoniloxaziridina (85a)

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **4f**

Rendimiento: 99%.

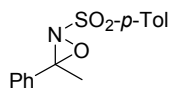
P.f.: 52-54 °C.

IR (NaCl): 2971, 2938 1770, 1347 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz): 7.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.28(d, *J* = 5.3 Hz 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.60 (sept, *J* = 4.5 Hz, 1H), 0.91 (t, *J* = 4.7 Hz, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 145.2, 135.3, 129.8, 128.2, 92.2, 36.8, 21.7, 17.7, 16.8, 13.4.

Análisis elemental: calculado para C₁₂H₁₇NO₃S: C, 56.45; H, 6.71; N, 5.49; S, 12.56. Encontrado: C, 56.79; H, 6.78; N, 5.59; S, 12.33.

anti-3-Fenil-3-metil-2-*p*-tolilsulfoniloxaziridina (85b)²⁶⁷

Se obtiene como un aceite amarillo aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **4b**. Este producto fue obtenido como una mezcla de oxaziridinas *anti/sin* en una proporción 74/26.

Rendimiento: 89% (Combinado).

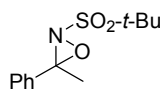
oxaziridina anti:

¹H-RMN (200 MHz): 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

¹³C-RMN (50 MHz): 144.4, 133.7, 133.1, 129.8, 129.7, 128.4, 128.3, 126.3, 86.1, 26.9, 17.4.

oxaziridina sin:

¹H-RMN (200 MHz): 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

anti-2-*tert*-Butilsulfonil-3-fenil-3-metiloxaziridina (86a)

Se obtiene como un aceite amarillo aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **82e**. Este producto fue obtenido en una mezcla de *anti/sin* 86/14 de oxaziridinas.

Rendimiento: 80 % (Combinado)

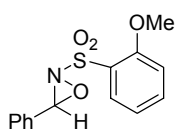
Oxaziridina anti:

IR (NaCl): 2985, 1331, 1134 cm⁻¹

¹H-RMN (200 MHz): 7.56-7.26 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

¹³C-RMN (50 MHz): 129.1, 128.4, 126.9, 126.3, 62.0, 23.9, 17.5.

267. Jennings, W. B.; Watson, S.; Boyd, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 931.

2-(2-Metoxifenilsulfonil)-3-feniloxaziridina (87a)

Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la síntesis de N-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **83a**.

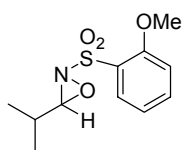
Rendimiento: 99%.

IR (NaCl): 3020, 2944, 1592, 1163 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz): 7.93 (dd, $J = 6.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (dt, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 136.7, 131.7, 130.9, 130.7, 128.4 (2C), 127.5 (2C), 120.5, 112.5, 76.1, 56.2.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$: C, 57.72; H, 4.50; N, 4.81; S, 11.01. Encontrado: C, 57.79; H, 4.68; N, 4.89; S, 11.33.

2-(2-Metoxifenilsulfonil)-3-*i*-propiloxaziridina (87b)

Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la síntesis de N-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **83b**.

Rendimiento: 93%.

P.f.: 61-63 $^{\circ}\text{C}$.

IR (NaCl): 2971, 2937, 1593, 1163 cm^{-1} .

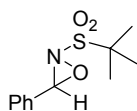
^1H -RMN (300 MHz): 7.87 (dd, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.82 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 158.6, 136.9, 132.2, 122.7, 120.6, 112.8, 81.9, 56.5, 29.7, 16.6, 16.5.

EM (FAB): m/z 258 ($M+1$, 53), 171 (100), 137 (32), 55 (36).

EMAR (electrospray): calculado para $C_{11}H_{15}NO_4S$ [M+H] 258.0800. Encontrado: 258.0790.

2-*tert*-Butilsulfonil-3-feniloxaziridina (88a)



Se obtiene como un aceite amarillo aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **16a**.

Rendimiento: 99%.

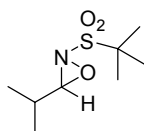
IR (NaCl): 2985, 1701, 1331 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz): 7.49-7.45 (m, 5H), 5.35(s, 1H), 1.60 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 131.3, 130.2, 128.8, 128.2, 72.9, 61.3, 24.1.

Análisis elemental: calculado para $C_{11}H_{15}NO_3S$: C, 54.75; H, 6.27; N, 5.80; S, 13.29. Encontrado: C, 54.69; H, 6.33; N, 5.89; S, 13.27.

2-*tert*-Butilsulfonil-3-*i*-propiloxaziridina (88b)



Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **16l**.

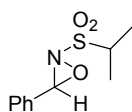
Rendimiento: 99%.

IR (NaCl): 2957, 2852, 1774 cm^{-1} .

1H -RMN (200 MHz): 4.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.97-1.81(m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.05 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 1.4 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 78.2, 60.9, 29.6, 24.0, 16.5.

3-Fenil-2-(*i*-propilsulfonil)oxaziridina (89a)



Se obtiene como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **80a**.

Rendimiento: 91%.

P.f.: 51-52 °C (Et₂O-pentano).

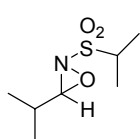
IR (NaCl): 1533, 1351, 1175, 741 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 7.54-7.37 (m, 5H), 5.41 (s, 1H), 3.56 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 131.4, 130.6, 128.8, 128.2, 73.8, 53.7, 16.3, 15.6.

Análisis elemental: calculado para C₁₀H₁₃NO₃S: C, 52.85; H, 5.77; N, 6.16; S, 14.11. Encontrado: C, 52.75; H, 5.65; N, 6.16; S, 13.91.

3-*i*-Propil-2-(*i*-propilsulfonil)oxaziridina (89b)



Se obtiene como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **80b**. En este caso, la purificación se realizó sobre columna cromatografía (EtOAc-hexano, 1:50).

Rendimiento: 83%.

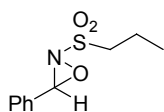
IR (NaCl): 1470, 1340, 1148, 728 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz): 4.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.39 (sp, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 79.0, 53.5, 29.5, 16.5, 16.4, 16.1, 15.6.

Análisis elemental: calculado para C₇H₁₅NO₃S: C, 43.50; H, 7.82; N, 7.25; S, 16.59. Encontrado: C, 43.88; H, 7.86; N, 7.17; S, 16.27.

3-Fenil-2-*n*-propilsulfoniloxaziridina (90a)



Se obtuvo como un sólido blanco aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **81a**.

Rendimiento: 99%.

P.f.: 48-50 °C.

IR (NaCl): 2972, 2936, 1351, 1153 cm^{-1} .

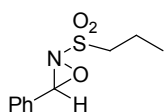
^1H -RMN (200 MHz): 7.50-7.43 (m, 5H), 5.44(s, 1H), 3.31 (dt, $J = 4.7, 2.5$ Hz, 2H), 2.07 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 131.4, 128.8, 128.6, 128.2, 74.5, 53.2, 16.4, 13.0.

EM (FAB): m/z 228 ($M+1$, 19), 154 (17), 91 (24), 69 (42), 57 (100).

EMAR (electrospray): calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ [$M+H$] 228.0688. Encontrado: 228.0692.

3-*i*-Propil-2-*n*-propilsulfoniloxaziridina (90b)



Se obtuvo como un aceite incoloro aplicando el procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir del compuesto **81b**.

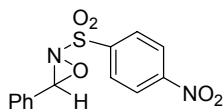
Rendimiento: 93%.

IR (NaCl): 2972, 2938, 1704, 1150 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz): 4.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.25-3.16(m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.03 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 6H).

^{13}C -RMN (50 MHz): 79.9, 53.1, 29.4, 16.4, 16.3, 12.9.

2-(4-Nitrofenilsulfonil)-3-feniloxaziridina (91a)



A una disolución de *m*-CPBA (2.0 mmol) seco y KOH (1.4 mmol) en 2 mL de CH_2Cl_2 se añade la imina **81a** (0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente. Finalizada la reacción (4.5 h), el crudo se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Finalmente la oxaziridina se purifica con una columna cromatográfica (AcOEt-hexano, 1:20), obteniéndose como un sólido blanco.

Rendimiento: 56%.

P.f.: 94-95 °C (AcOEt-pentano).

^1H -RMN (300 MHz): 8.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55-7.38 (m, 5H), 5.60 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz): 151.5, 140.6, 131.8, 130.7, 129.8, 128.9, 128.3, 124.5, 76.7.

CAPÍTULO 8

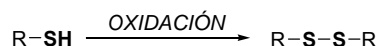
Síntesis de disulfuros

8.1.- SINTESIS DE DISULFUROS

8.1.1-Antecedentes

En general, el enlace S-S presenta importantes implicaciones en sistemas biológicos tales como el ADN, donde constituye un importante factor de estabilización en las estructuras secundarias y terciarias de los péptidos en las proteínas (puentes disulfuro).²⁶⁷ En la industria, los disulfuros han encontrado muchas aplicaciones como agentes vulcanizantes y aceites para polímeros y elastómeros.²⁶⁸ Recientemente, estos compuestos (en especial moléculas con enlaces polidisulfuro) se han utilizado en el diseño de baterías de litio recargables.²⁶⁹ Respecto a la química de este grupo funcional, se ha investigado mucho, lo que ha permitido una reactividad muy variada.²⁷⁰ Una de las principales aplicaciones de los disulfuros, radica en su empleo como protector de tioles, dada la facilidad con que puede intercambiarse con ellos.²⁷¹

Existen muchas aproximaciones para la síntesis de disulfuros, pero sin lugar a dudas la más utilizada, por su facilidad, implica la oxidación de los respectivos tioles en distintas condiciones (Esquema 8.1).



Esquema 8.1

La mayoría de los métodos, en especial los más clásicos, utilizan como oxidantes sales metálicas y complejos difíciles de preparar. Podemos resumirlos en bloques según el metal utilizado: permanganato potásico,²⁷² perborato sódico,²⁷³

267. (a) Bodanszky, M. *Principles of Peptide Synthesis*; 1984; p. 307. (b) Jocelyn, P. C.; *Biochemistry of the Thiol Group*; American Press, New York, 1992. (c) Kanda, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8451. (d) Palmer, B. D.; Newcastle, G. W.; Thompson, A. M.; Boyd, M.; Showalter, H. D. H.; Sercel, A. D.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Dennyrosine, W. A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 58. (e) Schmidt, B.; Lindman, S.; Tong, W.; Lindeberg, G.; Gogoll, A.; Lai, Z.; Thornwall, M.; Synnergren, B.; Nilson, A.; Welch, C. J.; Sohtell, M.; Westerlund, C.; Nyberg, F.; Karlen, A.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 903.

268. (a) Leitao, A.; Costa, C.; Rodrigues, A. *Chem. Eng. Sci.* **1987**, *42*, 2291. (b) Ramadas, K.; Srinivasan, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 227. (c) Holbrook, D. L. *Handbook of Petroleum Refining Processes*. Meyers, R. A. (Ed.). Ch. 11.3; McGraw-Hill, New York, 1996.

269. Maddannimath, T.; Kholam, Y. B.; Aslam, M.; Mulla, I. S.; Vijayamohan, K. *J. Power Sources*, **2003**, *124*, 133.

270. (a) Kondo, T.; Mitsudo, T. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205. (b) Tanaka, K.; Ajiki, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5677. (c) Kumar, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400 y referencias citadas él.

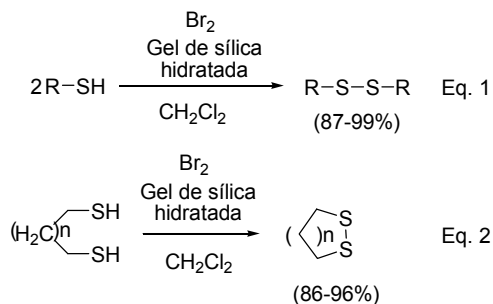
271. Maiti, S. N.; Spevak, P.; Singh, M. P.; Micetich, R. G. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 575.

272. (a) Naderi, M.; Sardarian, A.; Vessal, M. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 611. (b) Firouzabadi, H.; Mottaghinejad, E.; Seddighi, M. *Synthesis* **1989**, 378. (c) Nouredin, N. A.; Cadewell, M.; Hendry, J.

sales de hierro (III)²⁷⁴ y cerio (IV),²⁷⁵ sales de cobre,²⁷⁶ complejos de renio-sulfóxido,²⁷⁷ y cromatos y dicromatos.²⁷⁸ Se han utilizado otros muchos metales (samario, manganeso, molibdeno, vanadio, etc...) pero sus resultados son menos eficaces.²⁷⁹ Es de resaltar el trabajo realizado por el grupo de investigación de *Mozumdar*, que efectúa la oxidación de tioles haciendo uso de nanopartículas de Ni de forma heterogénea en buenos rendimientos.²⁸⁰ Los principales inconvenientes y limitaciones de estos métodos radica en alta toxicidad de los metales utilizados, en la dificultad para preparar algunos de los complejos metálicos y en su elevado coste. Pero en la mayoría de los casos la principal desventaja es la sobreoxidación de los disulfuros a otros compuestos, tales como tiosulfatos y sus derivados.

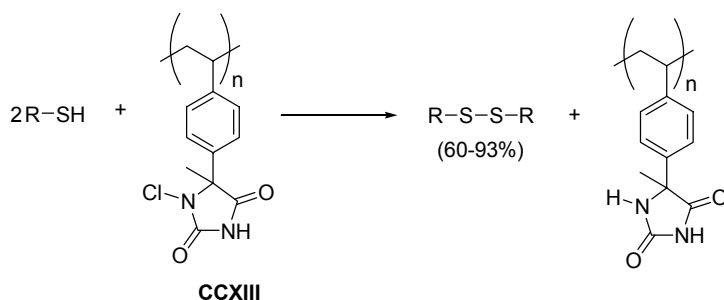
Debido a esto, en los últimos años han aparecido estrategias alternativas para realizar la oxidación en ausencia de metales. Por ejemplo, se ha utilizado con buenos resultados clorito sódico y derivados,²⁸¹ aunque la capacidad explosiva de estos compuestos constituyen su principal inconvenientes. Por otro lado, haciendo uso de bromo sobre sílica-hidratada se han conseguido rendimientos muy buenos en condiciones muy suaves de reacción.²⁸² Es interesante destacar los resultados obtenidos por *Ali y col.*^{17f} utilizando este método (Eq. 1, Esquema 8.2), que resulta eficaz en su versión intramolecular (Eq. 2, Esquema 8.2).

-
- Lee, D. G. *Synthesis* **1998**, 11, 1587. (d) Shaabani, A.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5833. (e) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2004**, 35, 3595.
273. (a) McKillop, A.; Koyuncu, D.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5007. (b) Bagheri, M.; Azizi, N.; Saidi, M. R. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 146.
274. (a) Ramesha, A. R.; Chamedarsekran, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1354. (b) Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. *Synthesis* **1999**, 49.
275. (a) Dhar, D. N.; Bag, A. K. *Ind. J. Chem.* **1984**, 23B, 974. (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7469.
276. (a) Choi, J.; Yoon, N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3266. (b) Taniguchi, I. *Synlett* **2005**, 11, 1687.
277. Arterburn, J. B.; Perry, M. C. Nelson, S. L.; Dible, B. R.; Holguin, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9309.
278. (a) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Parham, H.; Sardarian, A.; Toofan, J. *Synth. Commun.* **1984**, 14, 717. (b) Patel, S.; Mishra, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1371. (c) Tajbakhsh, M.; Hosseinzadeh, R.; Sharoori, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1889. (d) Ghamamy, S.; Tajbakhsh, M. *J. Sulf. Chem.* **2005**, 26, 145.
- 279 (a) Sanz, R.; Aguado, R.; Pedrosa, M. P.; Arnáiz, F. J. *Synthesis*, **2002**, 7, 856. (b) Liu, Y.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 4291. (c) Kirihaara, M.; Okubo, K.; Uchiyama, T.; Kato, Y.; Ochial, Y.; Matsushita, S.; Hatano, A.; Kanamori, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 625. (d) Golchoubian, H.; Hosseinpour, F. *Catalysis Comm.* **2007**, 8, 697.
280. Saxena, A.; Kumar, A.; Mozumdar, S. *J. Mol. Cat. A*, **2007**, 269, 35.
281. (a) Ramadas, K.; Srinivasan, N. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 227. (b) Hashemi, M.; Rahimi, A.; Jaber-Karimi, Z. *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 485.
282. (a) Christesen, W. L.; Heacock, D. J. *Synthesis*, **1978**, 1, 50. (b) deLeeuw, D. L.; Musker, W. K.; Doi, J. K. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4860. (c) Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. A. *Synthesis*, **1980**, 1, 32. (d) Wu, X.; Rieke, R. D. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 191. (e) Kevasan, V.; Bonnet-Delpon, D.; Begue, J. P. *Synthesis* **2000**, 2, 223. (f) Ali, M. H.; McDermott, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6271.



Esquema 8.2

Otros oxidantes que han dado buenos resultados han sido los óxidos nítricos y el nitrito sódico.²⁸³ Estos compuestos nitrogenados son difíciles de manejar en algunos casos y su toxicidad es elevada. Recientemente, una amplia variedad de derivados de hidantoína han sido utilizados en la oxidación de tioles en rendimientos muy buenos.²⁸⁴ Así, el grupo de Worley^{19b} ha desarrollado una serie de monocloronhidantoinas que, ancladas en una fase sólida (I en el esquema 8.3), dan lugar a la oxidación de los tioles en condiciones muy suaves de reacción, siendo muy fácil el aislamiento del producto final. El método tiene como inconvenientes la preparación de este derivado polimérico **CCXIII** su falta de generalidad.

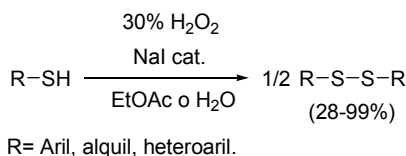


Esquema 8.3

283. (a) Pryor, W. A.; Church, D. F.; Govindan, C. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 156. (b) Zolfigol, M. A.; Shirini, F.; Choghamarani, A. G.; Ghofrani, E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 1477. (c) Zolfigol, M. A.; Zamani, K.; Ghofrani, E.; Ebrahimi, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 2177. (d) Irnapoor, N.; Firouzabadi, H.; Pourali, A. R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 473.

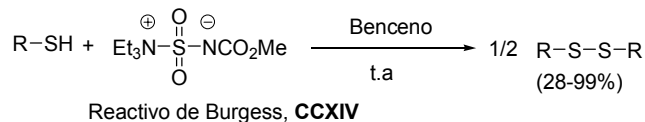
284. (a) Khazaei, A.; Zolfigol, M. A.; Rostami, A. *Synthesis*, **2004**, *18*, 2959 (b) Akdag, A.; Webb, T.; Worley, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3509. (c) Christoforou, A.; Nicolaou, G.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9211.

También se han utilizado con éxito otros oxidantes como el cloruro de sufuro y el peroximonosulfato²⁸⁵. Mejores resultados se han obtenido con peróxido de hidrógeno en disolventes fluorados, como trifluoroetanol o hexafluoroisopropanol (HFIP),²⁸⁶ salvo por la limitación de ser aplicable a tioles aromáticos principalmente. Participando de esta misma estrategia *Kirihara y col.*²⁸⁷, utilizando peróxido de hidrógeno y cantidades catalíticas de NaI, logran oxidar una amplia variedad de tioles (aromáticos, alifáticos y heteroaromáticos) a los respectivos disulfuros en rendimientos muy buenos y en condiciones muy suaves de reacción, llegando incluso a utilizar agua como disolvente sin disminuir la eficacia del método (Esquema 8.4). Estos investigadores proponen que el peróxido de hidrógeno no actúa como oxidante del átomo de azufre, sino que actúa oxidando el yoduro a yodo o a ácido hipoyodoso, siendo estas especies las implicadas en la oxidación del tiol.



Esquema 8.4

En el año 2007, el grupo de investigación de *Hudlicky*²⁸⁸ desarrolló una nueva metodología de oxidación usando el reactivo de Burgess **CCXIV** como oxidante (Esquema 8.5). Los resultados fueron de buenos a aceptables, siendo sus inconvenientes el salvo por la obiedad del alto precio del reactivo²³ y la alta toxicidad del disolvente utilizado (benceno).



Esquema 8.5

285. (a) Leino, R.; Lonnqvist, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8489. (b) Hajipour, A.; Mallakpour, S. E.; Adibi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8666.

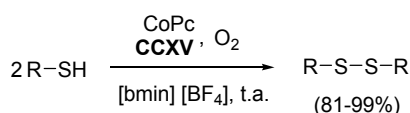
286. (a) Kevasan, V.; Bonnet-Dulpon, D.; Bégué, J.-P. *Synthesis*, **2000**, 223. (b) Kabayadi, S. R.; Kevasan, V.; Benoit, C.; Bonnet-Dulpon, D.; Bégué, J.-P. *Org. Synth.* **2003**, 80, 184.

287. Kirihara, M.; Asai, Y.; Ogawa, S.; Noguchi, T.; Hatano, A.; Hiraib, Y. *Synthesis* **2007**, 3286.

288. Banfield, S. C.; Omori, A. T.; Leish, H.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4989. El precio del reactivo de Burgess es de 70-80 € por gramo (Aldrich).

Entre todos los oxidantes existentes en la naturaleza y los desarrollados por los químicos el más interesante, desde los puntos de vista medio ambiental y económico es sin duda el oxígeno atmosférico.²⁸⁹ En los últimos años han aparecido trabajos en diferentes áreas que utilizan este elemento para llevar a cabo variadas transformaciones.²⁹⁰

Con respecto a la oxidación de tioles, diferentes métodos se han documentado utilizando oxígeno molecular. La mayoría de ellos necesitan una sal o un complejo metálico para que la oxidación sea eficaz.²⁹¹ Entre ellos podemos destacar el desarrollado por el grupo de *Chauhan*^{26b} que utiliza una ftalocianina de Co **CCXV**, immobilizada en un líquido iónico a temperatura ambiente y un adicional burbujeo de oxígeno (Esquema 8.6). El método es bastante general y los rendimientos son de buenos a excelentes. A pesar de que el complejo de Co puede ser reutilizado con similar eficacia, el simple hecho de tener que sintetizarlo hace que la metodología disminuya su interés. También cabe destacar los resultados obtenidos por *Voelter*^{26d} utilizando oxígeno molecular y CsF. El método es igualmente muy eficaz salvo por el elevado precio²⁹² del CsF, que se utiliza en cantidades estequiométricas.



Esquema 8.6

Una vez realizada la investigación que se describe en esta *Tesis Doctoral*, el grupo de investigación de *SanMartín y Domínguez*²⁹³ han llevado a cabo la oxidación base-catalizada de tioles aromáticos con oxígeno atmosférico en agua como disolvente con rendimientos excelentes. Este método es el mejor de los descritos hasta la fecha a partir de tio fenoles, pero no puede aplicarse a tioles alifáticos. A salvedad de la limitación estructural (únicamente funciona con aromáticos) es el mejor método descrito hasta la fecha. Por lo tanto, sería interesante proporcionar

289. (a) Krinsky, N. I. Biological Roles of Singlet Oxygen. In Singlet Oxygen; Wasserman, H. H.; Ed.; Academic Press: New York, 1979; Vol. 40, p. 597. (b) Wentworth, P. *Science* **2001**, 293, 1806.

290. Cordova, A.; Sundén, H.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Casas, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8914, y referencias citadas en él.

291. (a) *Utilizando FeCl₃*: Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. *Synthesis* **1999**, 49. (b) *Utilizando Co*: Chauhan, S. M. S.; Kumar, A.; Srinivas, K. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2348. (c) *Utilizando Rh*: Arisawa, M.; Sugata, C.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6097. (d) *Utilizando CsF*: Tasadaque, A. S.; Shad, K. M.; Khalid, M. K.; Fecker, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6789.

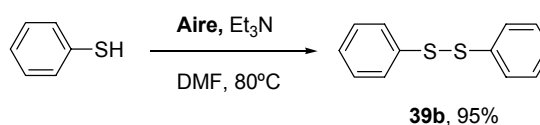
292. El coste del fluoruro potásico es aproximadamente de 150 €/g (Aldrich).

293. Carril, M.; San Martín, R.; Domínguez, E.; Tellitu, I. *Green. Chem.* **2007**, 9, 315.

nuevas estrategias de oxidación de tioles utilizando condiciones libres de metales, compatibles con el medio ambiente y de aplicabilidad general.

8.1.3- OXIDACIÓN DE TIOLES A DISULFUROS

La oxidación atmosférica (aire) o con oxígeno molecular de tioles es un hecho que ha llamado mucho la atención de los químicos durante décadas, tanto sintéticamente como desde el punto de vista mecanístico.²⁹⁴ Estos estudios reflejaron la existencia de un incremento en la velocidad de oxidación de los tioles cuando se utilizaban disolventes polares apróticos, en especial DMF.²⁹ Además, los tiempos de reacción también disminuían apreciablemente cuando estaban presentes bases en el medio, capaces de generar los correspondientes tiolatos.²⁹⁵ Así *Wallance y col.*,²⁹⁶ en el año 1964, publicaron un importante trabajo demostrando que aminas y tetrametilguanidinas catalizaban la oxidación de tioles con rendimientos excelentes; siendo sus principales inconvenientes la alta temperatura requerida y la necesidad de un adicional burbujeo de oxígeno. Con estos antecedentes decidimos llevar a cabo el estudio de la reacción de bencenotiol (1 equiv.) con Et₃N (1 equiv.) en DMF (8 mL) y utilizar como oxidante el oxígeno atmosférico. Cuando la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 horas en un sistema abierto se obtuvo el difenildisulfuro **39b** en 95% de rendimiento (entrada 1, Tabla 8.1). Es importante resaltar que reacción no se produjo en un sistema cerrado.



Esquema 8.7

Tras este buen resultado, comprobamos si el método era aplicable a otros disulfuros con diferentes grupos funcionales. Similares resultados se obtuvieron cuando se utilizaron tiofenoles con grupos dadores de electrones en diferentes posiciones del anillo (entradas 2-4 y 7, Tabla 8.1). También se aplicó a tioles aromáticos con grupos atractores de electrones, tales como 4-CF₃- y 4-Cl-, con idéntica eficacia, obteniendo se los disulfuros **39e** y **39f** en 90% y 80% de rendimiento, respectivamente (entradas 5-6, Tabla 8.1). En estos casos, dada su

294. Capozzi, G.; Modena, G.; in *The Chemistry of the Thiol Group*. Patai, S.; Ed. John & Sons, London, 1974. Part 2. Ch. 17. p. 801 y referencias citadas él.

295. (a) Wallance, T. J.; Schriesheim, A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1514. (b) Wallance, T. J.; Schriesheim, A.; Bartok, W. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1311. (c) Oswald, A. A.; Wallance, T. J., in *Organic Sulfur Compounds*, Vol. 2; Ed. Kharash, N.; Pergamon Press, New York, 1964, Ch. 8.

296. Wallance, T. J.; Jacobson, N.; Schriesheim, A. *Nature*, **1964**, 201, 609.

menor reactividad, fue necesario se incrementar la temperatura a 100°C y elevar los tiempos de reacción a 48 horas para conseguir una conversión total. Esto también fue necesario para los disulfuros sustituidos en posiciones *orto*, probablemente debido al impedimento estérico. De este modo para el 2-metoxibencenotiol (entrada 4, Tabla 8.1) y el 2,6-dimetilbencenotiol (entrada 7, Tabla 8.1) se utilizaron 100°C y tiempos más largos de reacción, obteniéndose rendimientos cuantitativos. Ensayamos, la reacción con un tiol alifático, el *n*-propiltiol, dando lugar al disulfuro **39h** en 97%. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en escala multigramo, como pudimos comprobar con la síntesis del 4-clorobenodisulfuro **39f**, que se obtuvo en escala de 20 gramos en un 80% de rendimiento (entrada 6, Tabla 8.1). Es notable comentar que el método proporciona disulfuros en rendimientos prácticamente cuantitativos, y que utiliza un sencillo protocolo de aislamiento (simple extracción con agua).

Tabla 8.1. Síntesis de disulfuros simétricos en condiciones térmicas^a

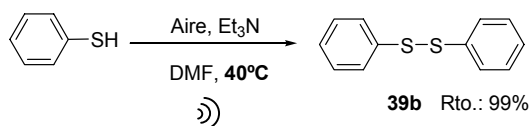
$\text{R-SH} \xrightarrow[\text{T (°C)}]{\text{Air, DMF, Et}_3\text{N}} \text{R-S-S-R}$					
Entrada	R-	Producto	T (°C)	Tiempo (h)	Rto. (%)
1	Ph-	39b	80	24	95
2	4-MeC ₆ H ₄ -	39a	80	24	99
3	4-MeOC ₆ H ₄ -	39c	50	24	99
4	2-MeOC ₆ H ₄ -	39d	100	48	98
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄ -	39e	80	48	90
6	4-ClC ₆ H ₄ -	39f	100	48	80 ^a
7	2,6-DiMeC ₆ H ₃ -	39g	100	24	94
8	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	39h	100	24	97

^a Las reacciones se han llevado a cabo en escala de 10 mmol. ^b Esta reacción se ha utilizado en escala de 0.138 mol (20 g de tiol).

A pesar de los buenos rendimientos obtenidos, el método no está exento de inconvenientes, principalmente para obtener disulfuros en gran escala. Las principales desventajas radican en las altas temperaturas (80-100°C) y largos tiempos de reacción (24-48 h) que son necesarias para conseguir una conversión total, lo que resulta especialmente grave dado el olor desagradable de los tioles. Por esta razón, nos planteamos aplicar algún método de activación química externa que incrementara la velocidad de reacción, y de esta manera permitiera dulcificar las

condiciones de reacción. En los últimos años la radiación de ultrasonidos se ha afianzado como un método de activación química muy interesante, y ha sido aplicado a un amplio rango de reacciones con un efecto muy beneficioso.²⁹⁷ En particular, el ultrasonido ha mostrado especial éxito en las reacciones que transcurren a través de radicales o iones-radical. Aunque el mecanismo de oxidación tiol-disulfuro no está totalmente establecido, si existe una gran aceptación de un mecanismo que implica radicales.²⁹⁴ Con esta idea nos propusimos aplicar ultrasonido a las condiciones anteriormente desarrolladas.

Para nuestra sorpresa, cuando llevamos a cabo la reacción de bencenotiol en las condiciones anteriores, utilizando ultrasonido, la oxidación se produjo a 40°C, en tan sólo 5 minutos, de manera cuantitativa (Esquema 8.9). Con idea de optimizar lo máximo el método estudiamos diferentes parámetros, tales como equivalentes de base, temperatura, tiempo y cantidad de disolvente. Todo los datos se resumen en la Tabla 8.2.



Esquema 8.9

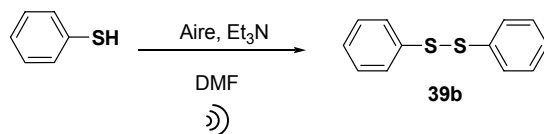
Una disminución en la temperatura, de 40°C a temperatura ambiente, produce un incremento importante en los tiempos de reacción, aunque la reacción es igualmente eficaz (entrada 2, Tabla 8.2). El cambio más drástico se observa cuando se utilizan menos equivalentes de Et₃N (0.5 equiv.) que sólo se consigue un 40% de rendimiento (entrada 5 y 6, Tabla 8.2). Esto indica la importancia que tiene el tiolato en el transcurso de la reacción, como ya estaba descrito en la literatura.²⁹ Por otro lado, una disminución de la cantidad de disolvente haría más simple el procedimiento de aislamiento del disulfuro, así como más compatible con el medio ambiente. Los rendimientos no varían cuando se lleva a cabo la reacción en 1.25 y 0.8 mL de DMF (entradas 3 y 4, Tabla 8.2), únicamente los tiempos se dilatan sensiblemente. Una disminución mayor de 0.8 mL produce el que la conversión no sea completa, disminuyendo mucho el rendimiento. Finalmente, pudimos realizar la reacción en una

297. (a) Mason, T. J. (Ed.); *Sonochemistry: The uses of ultrasound in chemistry*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1990. (b) Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 443. (c) Lickiss, Paul D. *New Chemistry* **2000**, 76. (d) Bonrath, W.; Schmidt, R. A. P. *Adv. Org. Syn.* **2005**, 1, 81. (e) Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 180. (f) Moroianu, M. *Revista de Fizica și Chimie* **2007**, 42, 20.

294. Capozzi, G.; Modena, G.; in *The Chemistry of the Thiol Group*. Patai, S.; Ed. John & Sons, London, 1974. Part 2. Ch. 17. p. 801 y referencias citadas él.

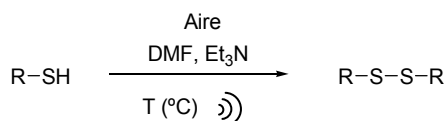
mayor escala, utilizando 20 gramos de bencenotiol, sin observar disminución en la conversión ni un incremento en los tiempos de reacción (entradas 7 y 8, Tabla 8.2).

Tabla 8.2. Optimización de la oxidación de bencenotiol utilizando ultrasonido



Entrada	mmol (gramos)	Disolvente (mL)	Base (equiv.)	T (°C)	Tiempo (min)	Rto. (%)
1	10 (1.1)	8.0	1.0	40	5	98
2	10 (1.1)	8.0	1.0	t.a.	30	96
3	10 (1.1)	1.25	1.0	t.a.	40	97
4	10 (1.1)	0.8	1.0	t.a.	60	92
5	10 (1.1)	1.25	0.5	t.a.	45	40
6	10 (1.1)	1.25	0.5	t.a.	60	40
7	181 (20)	50	1.0	t.a.	15	89
8	181 (20)	23	1.0	t.a.	45	89

Con estas nuevas condiciones evaluamos otros tioles con objeto de conocer el alcance estructural de la reacción. Como muestra la Tabla 8.3, realizamos todos los ensayos a 40°C y a temperatura ambiente. Pequeñas diferencias de reactividad se encuentran con respecto al carácter electrónico de los sustituyentes en los tioles atómicos. Los tioles con grupos donadores de electrones requieren tiempos de reacción sensiblemente más largos para ambas temperaturas (entrada 2-4, Tabla 8.3), mientras que con los que poseen grupos atractores, como 4-NO₂-, 4-Cl e incluso naftil-, los tiempos decrecen a pocos minutos (entradas 5-7, Tabla 8.3). Este hecho está en concordancia con la mayor facilidad de formación del ión tiofenolato (el grupo SH- es más ácido para anillos con grupos atractores).

Tabla 8.3 Oxidación de tioles a disulfuros con ultrasonidos^a

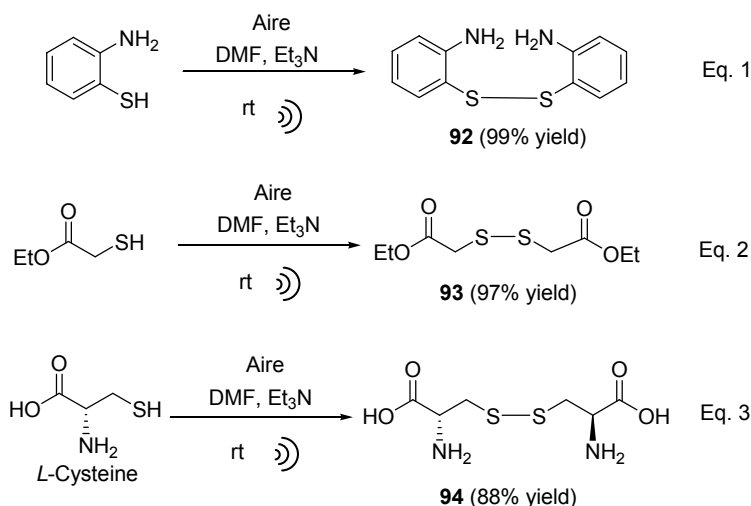
Entrada	Tiol	Prod.	Temp. (t.a.)		Temp. (40°C)	
			Tiempo (min)	Rto (%)	Tiempo (min)	Rto (%)
1	Ph-	39b	40	97	5	99
2	4-MeC ₆ H ₄ -	39a	40	96	5	96
3	4-MeOC ₆ H ₄ -	39c	45	96	10	97
4	2-MeOC ₆ H ₄ -	39d	60	98	15	98
5	4-ClC ₆ H ₄ -	39f	25	97	5	99
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	39i	22	96	5	99
7	4-Naftil-	39j	25	95	5	97
8	2,6-diMeC ₆ H ₄ -	39g	80	93	20	92
9	2- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄ -	39k	75	98	20	97
10	<i>N</i> -Phenyltetrazol-	39l	30	91	5	94
11	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	39h	45	93	15	92
12	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	39m	45	96	15	99
13	(CH ₃) ₃ C-	39n	120	49	60	55 ^b
14	Cy-	39o	40	96	15	98

^a Todas las reacciones se han llevado a cabo en escala de 3.0 mmol. ^b Se obtiene una mezcla 2:1 de disulfuro y trisulfuro.

Cuando llevamos a cabo la oxidación de tioles *orto*-sustituídos los tiempos de reacción aumentan, debido probablemente a efectos estéricos. Esto se observa para los tioles 2,6-dimetilbencenotiol y 2-isopropilbencenotiol, que generan los disulfuros **39g** y **39m** respectivamente en mayores tiempos de reacción (entradas 8 y 9, Tabla 8.3). La metodología también se puede aplicar a tioles heterociclos con idénticos resultados, así se obtiene el disulfuro **39l**, proveniente del *N*-feniltetrazoltiol, en 94% de rendimiento a 40°C en solo 5 minutos de reacción. Finalmente se confirma la generalidad del método con la oxidación de diferentes tioles alifáticos (entradas 11-14, Tabla 8.3). Los tiempos de reacción para estos tioles fueron mayores que para los aromáticos, lo cual es lógico dada la diferencia de acidez entre un tiolfenol y un tiol alifático, confirmándose la importancia del intermedio tiolato en la oxidación. Cabe resaltar el resultado obtenido cuando llevamos a cabo la oxidación de *t*-butiltiol, ya que después de aproximadamente 2 horas de reacción, a 40°C, sólo se obtuvo un 55% de rendimiento (entrada 13, Tabla 8.3). Además la determinación estructural

por ^1H -RMN reveló que se trataba de una mezcla 2:1 de disulfuro (55% rendimiento)/ y trisulfuro (25% de rendimiento).

Para comprobar si el método era compatible con grupos funcionales sensibles a la oxidación, exploramos la reactividad de diferentes tioles funcionalizados (Esquema 8.10). Así, la 2-mercaptoanilina dimeriza al disulfuro **92** en 99% de rendimiento en solo 25 minutos (Eq. 1, Esquema 8.10). El grupo amino es totalmente compatible con las condiciones de oxidación. Además, en este caso no es necesaria la presencia de la Et_3N , ya el grupo 2-amino del propio tiol autocataliza la formación del tiolato.



Esquema 8.10

También se pudo obtener sin problemas el disulfuro **93**, proveniente de la oxidación de 2-mercaptoacetato de etilo, en un 97% de rendimiento en pocos minutos (Eq. 2, Esquema 8.10), indicando que la presencia del grupo éster es compatible con las condiciones y la eficacia de la reacción. Finalmente, se ensayó la reacción con la L-cisteína, un aminoácido que está implicado en muchos procesos biológicos,²⁶⁷ dando lugar al disulfuro cistina **94**, en una 88% de rendimiento, sin que el grupo carboxilo ni amino se vieran afectados.

267. (a) Bodanszky, M. *Principles of Peptide Synthesis*; 1984; p. 307. (b) Jocelyn, P. C.; *Biochemistry of the Thiol Group*; American Press, New York, 1992. (c) Kanda, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8451. (d) Palmer, B. D.; Newcastle, G. W.; Thompson, A. M.; Boyd, M.; Showalter, H. D. H.; Sercel, A. D.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Dennyrosine, W. A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 58. (e) Schmidt, B.; Lindman, S.; Tong, W.; Lindeberg, G.; Gogoll, A.; Lai, Z.; Thornwall, M.;

En conclusión, se ha desarrollado un nuevo método de síntesis de disulfuros utilizando como oxidante el aire en un proceso catalizado por Et_3N . La activación química, efectuada por la radiación de ultrasonido, acelera drásticamente la reacción, disminuyendo los tiempos (menos de una hora) y la temperatura (temperatura ambiente-40°C). Este nuevo protocolo, bastante general ya que se puede aplicar a tioles aromáticos y heterociclos, así como a alifáticos, se lleva a cabo en rendimientos prácticamente cuantitativos en condiciones muy suaves de reacción. El método es simple, escalable (escala de 20 gramos) y muy sostenible con el medio ambiente.

8.3. PARTE EXPERIMENTAL

8.3.1. Técnicas y métodos generales

Se utilizaron las técnicas y métodos generales descritos en el capítulo 2 (epígrafe 2.5.2 y 2.5.2). El *m*-CPBA se utiliza sin ningún protocolo de secado adicional.

Baño de ultrasonido

Las reacciones se han llevado a cabo en un baño de ultrasonido *Elsa T 470/H* con las siguientes características: *Frecuencia de ultrasonido*= 35 KHz, *Potencia*= 170 Watt.

8.3.2 Método general para la síntesis de disulfuros



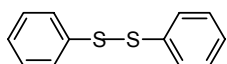
Procedimiento A (Tabla 8.1): Oxidación atmosférica de tioles usando activación térmica

Sobre una disolución del correspondiente tiol comercial (3.0 mmol) en 2.5 mL de DMF se añade Et_3N (3.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a la temperatura indicada en la Tabla 8.1. Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añaden 3 mL de H_2O y 10 mL de Et_2O . La mezcla de reacción se extrae con Et_2O (2x10 mL), y la fase orgánica se lava con H_2O (2x30 mL) para eliminar totalmente la DMF. Finalmente la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El rendimiento se indica en cada caso.

Procedimiento B (Tabla 8.3): Oxidación atmosférica de tioles usando ultrasonidos

Sobre una disolución del correspondiente tiol comercial (3.0 mmol) en 2.5 mL de DMF se añade Et₃N (3.0 mmol). La mezcla de reacción se introduce en un baño de ultrasonido a temperatura ambiente ó 40°C. Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añaden 3 mL de H₂O y 10 mL de Et₂O. La mezcla de reacción se extrae con Et₂O (2x10 mL), y la fase orgánica se lava con H₂O (2x30 mL) para eliminar totalmente la DMF. Finalmente la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El rendimiento se indica en cada caso.

Fenildisulfuro (39b)²⁹⁸



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo los procedimientos generales A y B a partir del bencenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en las Tablas 8.1 y 8.3.

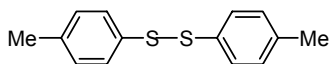
Rendimiento: Procedimiento A: 95%; Procedimiento B: 99%

Pf.: 57-59 °C [Lit.²⁹⁸: 58-60 °C]

¹H-NMR (300 MHz): 7.42-7.39 (m, 4H), 7.22-7.09 (m, 6H)

¹³C-NMR (300 MHz): 137.0, 129.0, 127.5, 127.1.

p-Tolildisulfuro (39a)²⁹⁹



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo los procedimientos generales A y B a partir del 4-metilbencenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en las Tablas 8.1 y 8.3.

Rendimiento: Procedimiento A: 99%; Procedimiento B: 96%.

P.f.: 47-49 °C [Lit.²⁹⁹: 46-48 °C].

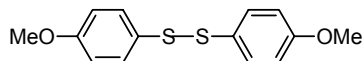
¹H-NMR (300 MHz): 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 2.33 (s, 6H).

298. De Martino, G.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestre, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120.

299. Baltork, I. M.; Hajipour, A. R.; Mohammadi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1649.

¹³C-NMR (75MHz): 137.4, 133.9, 129.8, 128.5, 21.0.

***p*-Metoxifenil disulfuro (39c)**³⁰⁰



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo los procedimientos generales A y B a partir del 4-metoxibencenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en las

Tablas 8.1 y 8.3.

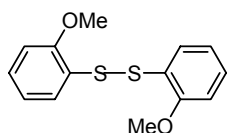
Rendimiento: Procedimiento A: 99%; Procedimiento B: 96%.

P.f.: 41-43 °C [Lit.³⁰⁰: 42-44 °C].

¹H-NMR (300 MHz): 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 3.64 (s, 6H).

¹³C-NMR (75MHz): 159.8, 133.5, 128.2, 114.5, 55.2.

***o*-Metoxifenil disulfuro (39d)**³⁰¹



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo los procedimientos generales A y B a partir del 2-metilbencenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en las Tablas 8.1 y 8.3.

Rendimiento: Procedimiento A: 98%; Procedimiento B: 98%.

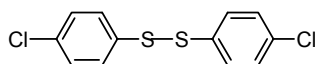
P.f.: 118-119 °C

¹H-NMR (300 MHz): 7.54 (dd, *J* = 6.2, 1.5 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.94-6.84 (m, 4H) 3.90 (s, 6H).

¹³C-NMR (75MHz): 156.5, 127.7, 127.5, 124.5, 121.3, 110.4, 55.9.

300. Tasadaque, A. S.; Shad, K. M.; Khalid, M. K.; Fecker, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6789.

301. Yavari, I.; Rounaqi, A. A.; Moradi, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem* **2006**, *181*, 2659.

p-Clorofenildisulfuro (39f)³⁰²

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo los procedimientos generales A y B a partir del 4-clorobencenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en las Tablas 8.1 y

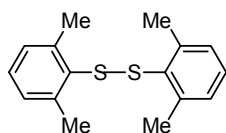
8.3.

Rendimiento: Procedimiento A: 80%; Procedimiento B: 97%.

P.f.: 72-74 °C [Lit.: 72-73 °C].

¹H-NMR (300 MHz): 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H).

¹³C-NMR (75MHz): 135.1, 133.6, 129.3, 129.3.

2,6-Dimetilfenildisulfuro (39g)

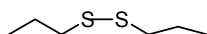
Se obtiene como un sólido blanco siguiendo los procedimientos generales A y B a partir del 2,6-dimetilbencenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en las Tablas 8.1 y 8.3.

Rendimiento: Procedimiento A: 94%; Procedimiento B: 93%.

P.f.: 57-58°C.

¹H-NMR (300 MHz): 7.19-7.03 (m, 6H), 2.29 (s, 6H).

¹³C-NMR (75MHz): 143.3, 134.7, 129.2, 127.9, 21.4.

n-Propildisulfuro (39h)³⁰³

Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general B a partir del *n*-propiltiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: Procedimiento A: 97%; Procedimiento B: 93%.

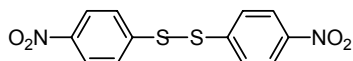
302. Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 1277.

303. Hossain, M. M.; Lin, H. M.; Zhu, J.; Lin, Z.; Shyu, S.-G. *Organometallics* **2006**, 25, 440.

¹H-NMR (300 MHz): 2.63 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.66 (sp, $J = 7.5$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H).

¹³C-NMR (75MHz): 40.9, 22.4, 12.9.

***p*-Nitrofenildisulfuro (39i)³⁰⁰**



Se obtiene como un sólido naranja siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-nitrobenzenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en la Tabla 8.3.

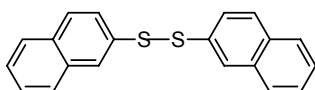
Rendimiento: 96%.

P.f.: 175-177 °C [Lit.³⁰⁰: 177-178 °C].

¹H-NMR (300 MHz): 8.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H).

¹³C-NMR (75MHz): 144.0, 142.7, 126.4, 124.4.

2-Naftildisulfuro (39j)²⁸⁸



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general B a partir del 2-naftiltiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: 98%.

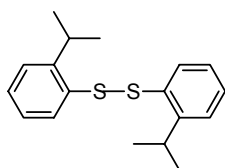
P.f.: 136-137 °C [Lit.²⁸⁸ mp: 135-138 °C].

¹H-NMR (300 MHz): 7.99 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.81-7.72 (m, 4H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H).

¹³C-NMR (75MHz): 134.0, 133.5, 132.5, 128.9, 127.8, 127.5, 126.7, 126.6, 126.2, 125.7.

300. Tasadaque, A. S.; Shad, K. M.; Khalid, M. K.; Fecker, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6789.

288. Banfield, S. C.; Omori, A. T.; Leish, H.; Hudlcky, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4989.

2-Isopropilfenildisulfuro (39k)³⁰⁴

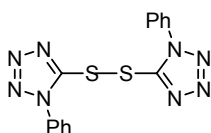
Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-isopropilbencenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: 98%.

P.f.: 43-45 °C

¹H-NMR (300 MHz): 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 3.64 (sept, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H).

¹³C-NMR (75MHz): 148.1, 134.6, 129.5, 127.8, 126.5, 125.6, 30.2, 23.4.

2,5,5'-Ditiobis(1-fenil-1H-tetrazol) (39l)³⁰⁵

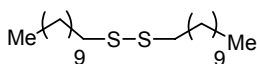
Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general B a partir del 1-fenil-1H-tetrazol-5-til comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: 94%.

P.f.: 144-146 °C.

¹H-NMR (300 MHz): 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 3.64 (sept, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H).

¹³C-NMR (75MHz): 144.1, 133.1, 130.9, 130.0, 124.4.

Dodecyl disulfide (39m)²⁸⁸

Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general B a partir del 1-dodeciltiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están

304. Atkinson, R.S.; Judkins, B. D.; Patwardhan, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 11, 1490.

305. Lalevee, J.; Allonas, X.; Fouassier, J. P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9723.

288. Banfield, S. C.; Omori, A. T.; Leish, H.; Hudlcky, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4989.

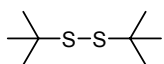
indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: 93%.

¹H-NMR (300 MHz): 2.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 36H), 0.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H).

¹³C-NMR (75MHz): 34.0, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.1, 28.4, 24.6, 22.6, 14.0.

***tert*-butildisulfuro (39n)²⁸⁸**



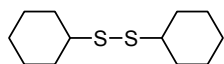
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general B a partir del *t*-butiltiol comercial. El tiempo de reacción y la temperaturas están indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: 55%.

¹H-NMR (300 MHz): 1.26 (s, 18H).

¹³C-NMR (75MHz): 45.9, 30.5.

Ciclohexildisulfuro (39o)³⁰¹



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general B a partir del ciclohexiltiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en la Tabla 8.3.

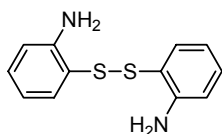
Rendimiento: 98%.

¹H-NMR (300 MHz): 2.77-2.72 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.37-1.13 (m, 10H).

¹³C-NMR (75MHz): 38.3, 37.8, 26.2, 25.2.

288. Banfield, S. C.; Omori, A. T.; Leish, H.; Hudlcky, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4989.

301. Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 1277.

2-Aminofenildisulfuro (92)³⁰⁶

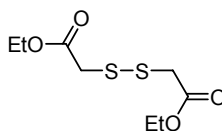
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general B a partir del 2-aminobencenotiol comercial. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: 99%.

P.f.: 93-94 °C [Lit.³⁰⁶: 91-92 °C].

¹H-NMR (300 MHz): 7.18-7.13 (m, 4H), 6.72 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.33 (bs, 4H).

¹³C-NMR (75MHz): 148.6, 136.8, 131.7, 118.7, 118.2, 115. 2.

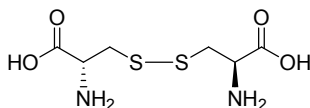
Glicolato de Etilo disulfuro (93)³⁰⁷

Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general B a partir del tioglicolato de etilo. El tiempo de reacción y la temperatura están indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: 97%.

¹H-NMR (300 MHz): 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.48 (s, 4H), (m, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

¹³C-NMR (75MHz): 168.3, 61.3, 41.1, 13.9.

L-Cistina (94)³⁰⁸

Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general B a partir de la L-cisteína

306. Yiannios, C. N.; Karabinos, J. V. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3246.

307. Bandgar, B. P.; Uppalla, L. S.; Sadavarte, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6741.

308. Oba, M.; Iwasaka, H.; Ikegame, T.; Banba, H.; Ura, K.; Takamura, T.; Nishiyama, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1890.

comercial. El tiempo de reacción y la temperatura son indicados en la Tabla 8.3.

Rendimiento: 88%.

P.f.: 258-260 °C [Lit.³⁰⁸ 260-261 °C]

¹H-NMR (300 MHz, 3% NaOH-D₂O): 3.95 (dd, *J* = 7.4, 4.1 Hz, 2H), 3.41 (dd, *J* = 14.5, 4.1 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 14.4, 7.9 Hz, 2H).

¹³C-NMR (75MHz): 183.6, 57.6, 46.1.

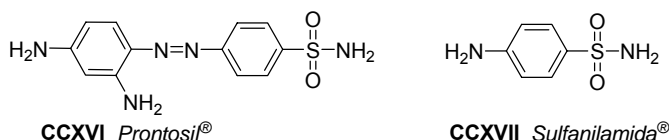
CAPÍTULO 9

Síntesis de sulfonamidas

9.1.- SÍNTESIS DE N-SULFONAMIDAS

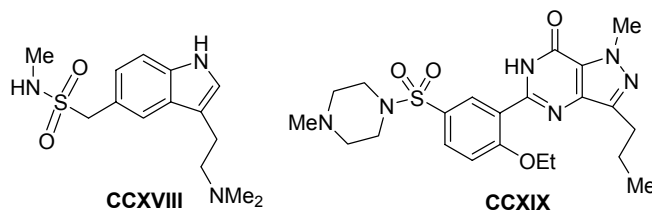
9.1.1.-Introducción

Desde el descubrimiento del *prontosil*[®] **CCXVI** por G. Domagk³⁰⁹ en 1932 (Esquema 9.1), las sulfonamidas han sido utilizadas extensamente dadas sus notables propiedades antibactericidas (son las conocida *drogas sulfa*).³¹⁰ Estudios posteriores demostraron que el centro activo de estos compuestos era el grupo sulfonamida, lo que permitió desarrollar un agente más activo que el anterior: la sulfonamida **CCXVII** (Esquema 9.1), conocida comercialmente como *Sulfanilamida*[®]



Esquema 9.1

Estos fármacos se aplicaron durante décadas (en especial en la II guerra mundial) junto con las penicilinas. Todavía hoy en día, más de setenta años después de su descubrimiento, encuentran importantes aplicaciones farmacológicas.³¹¹ Como ejemplos podemos ilustrar el agente antimigraña *Sumatriptan*[®] (**CCXVIII**, Esquema 9.2) y el *Sildenafil* (**CCXIX**, Esquema 9.2), conocido comercialmente como *Viagra*[®], y muy utilizado para la difución eréctil.



Esquema 9.2

309. Noller, C. R. *Chemistry of Organic Compounds*, 3 Ed.; Filadelfia, 1965, p.534.

310. (a) Navia, M. A. *Science* **2000**, *288*, 2132. (b) Mohamed, S. K. *Afinidad* **2000**, *57*, 451. (c) Drews, J. *Science* **2002**, *128*, 1960. (d) Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Casini, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 146. (e) Supuran, C. T.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 535 and references cited therein. (f) Kumar, A.; Katiyar, S. B.; Agarwal, A.; Chauhan, P. M. S. *Drugs Future* **2003**, *28*, 242.

311. (a) Northley, E. H. *The Sulfonamides and Related Compounds*; Rheinhold: New York, 1948. (b) Meng, C. Q. *Curr. Med. Chem.* 1997, *4*, 385. (c) *Pharmaceutical Substances, Syntheses, Patents, Applications*; Kleemann, A., Engel, J., Kutscher, B., Reichert, D., Eds.; Thieme:Stuttgart, 1999.

No obstante, las sulfonamidas también son ampliamente utilizadas como diuréticos, agentes hipoglucémicos y antihipertensivos, como agentes antivirales y antiinflamatorios y, como importantes inhibidores de proteasas.³¹² Desde el punto de vista químico encuentran importantes aplicaciones como grupo protector de funcionalidades oxigenadas y nitrogenadas.³¹³ Recientemente, se están utilizando como un nuevo tipo de “linker” para fase sólida en síntesis orgánica.³¹⁴

Por ello, buscar nuevos métodos de síntesis para obtener estos compuestos es un hecho importante dado sus implicaciones farmacológicas y sintéticas.

9.1.2.-Antecedentes

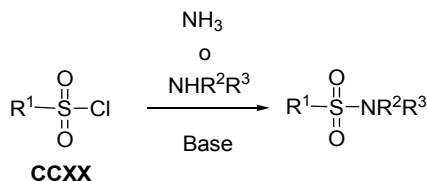
Como se puede ver en el esquema general 9.3, la mayoría de las sulfonamidas se obtiene por reacción de diferentes cloruros de sulfonilo **CCXX** con amoníaco (sulfonamida primaria), o las consiguientes aminas primarias o secundarias (sulfonamida secundaria o terciaria, respectivamente) en presencia de una base.³¹⁵

312. Para ver referencias a cerca de sus aplicaciones biológicas, véase: (a) Roush, W. R.; Gwaltney, S. L. II; Cheng, J.; Schmidt, K. A.; McKerrow, J. H.; Hansell, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10994 and references cited therein (b) Hanson, P. R.; Probst, D. A.; Robinson, R. E.; Yau, M. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 476 (c) Owa, T.; Yoshino, H.; Okauchi, T.; Yoshimatsu, K.; Ozawa, Y.; Sugii, N. H.; Nagasu, T.; Koyanagi, N.; Kitoh, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3789. (d) Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775. (e) Scozava, A.; Banciu, M. D.; Popescu, A.; Claudin, C. T. *J. Enzyme Inhib.* **2000**, *15*, 533. (f) Dyatkin, A. B.; Hoekstra, W. J.; Kinney, W. A.; Kontoyianni, M.; Santulli, R. J.; Kimball, E. S.; Carolyn-Fisher, M.; Prouty, S. M.; Abraham, W. M.; Andrade-Gordon, P.; Hlasta, D. J.; He, W.; Hornby, P. J.; Damiano, B. P.; Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 591. (g) Johansson, A.; Poliakov, A.; Akerblom, E.; Wiklund, K.; Lindeberg, G.; Winiwarter, S.; Danielson, U. H.; Samuelsson, B.; Halberg, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2551. (h) Singh, S. K.; Reddy, P. G.; Rao, K. S.; Lohray, B. B.; Misra, P.; Rajak, S. A.; Rao, Y. K.; Venkateswarlu, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**. (i) Miller, W. D.; Fray, A. H.; Quatroche, J. T.; Sturgill, C. D. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 359. (j) Oh, S.; Moon, H. I.; Son, H.-H.; Jung, J. C. *Molecules* **2007**, *12*, 1125.

313. O'Connell, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4775.

314. (a) Beaver, K. A.; Siegmund, A. C.; Spear, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1145. (b) Raju, B.; Kogan, T. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3373. (c) Maclean, D.; Hale, R.; Chen, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2977.

315. (a) Cremllyn, R. *Organosulfur Chemistry: An Introduction*; J. Wiley and Sons: New York, 1996; pp 224-225. (b) Anderson, K. K. In *Sulfonic Acids and Their Derivatives in Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D. H. R., Ollis, W. D., Jones, D. N., Eds.; Pergamon Press, Oxford, 1979; Vol. 3, pp 331-340, 345-350.



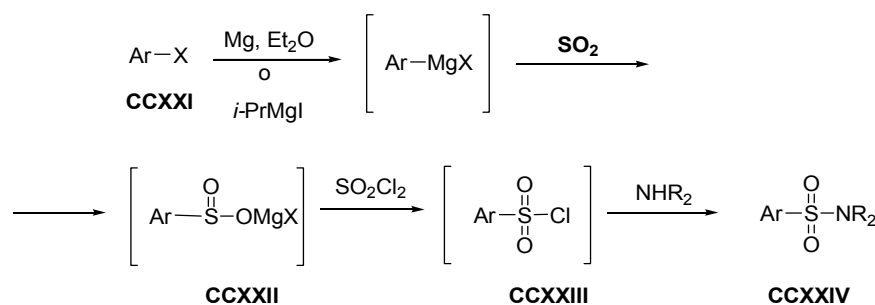
Esquema 9.3

A pesar de la amplia utilización de esta ruta sintética, el método no está exento de problemas que pueden restringir su alcance. El primero de ellos afecta a la base utilizada, dado que un medio excesivamente básico puede alterar otros grupos funcionales presentes en la molécula. Por otro lado, los cloruros generados como subproductos pueden actuar como nucleófilos en reacciones no deseadas. No obstante el principal problema asociado a esta estrategia es la síntesis de los cloruros de sulfonilo propiamente dichos, que necesita condiciones muy drásticas y reactivos, en la mayoría de los casos, muy tóxicos. Además, una vez preparados, son lacrimógenos y muy sensibles al agua, lo que obliga a que se preparen *in situ* y no puedan ser almacenados por mucho tiempo.

Como consecuencia se ha hecho un considerable esfuerzo para generar estos cloruros de sulfonilo en condiciones más suaves de reacción. De este modo, en el año 2003, Barret y col.³¹⁶ publicaron la síntesis de sulfonamidas aromáticas **CCXXIV** partiendo de derivados halogenados aromáticos **CCXXI**, y utilizando como fuente de azufre SO₂ (Esquema 9.4). La reacción de los magnesianos con SO₂ generan las sulfinatos de magnesio **CCXXII**, que por reacción con cloruro de sulfurilo se oxidan a los respectivos cloruro de sulfonilo **CCXXIII**, cuya reacción con aminas da lugar a las sulfonamidas aromáticas **CCXXIV**. Aunque es una nueva metodología, los reactivos utilizados son también muy tóxicos y difíciles de manejar.³¹⁷ Al mismo tiempo el alcance estructural está exclusivamente limitado a cloruros de sulfonilo aromáticos y a aminas secundarias.

316. Pandya, R.; Murashima, T.; Tedeschi, L.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8274.

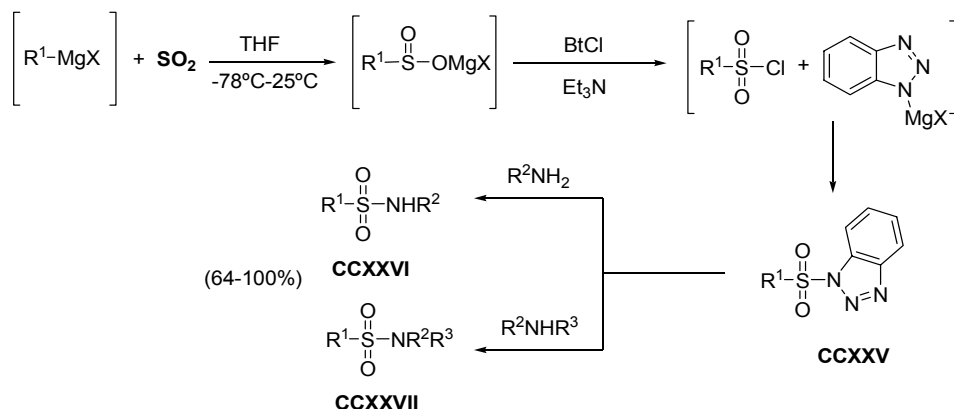
317. El SO₂ debe ser manejado con cuidado porque es una gas irritante para ojos, piel y vías respiratorias.



Esquema 9.4

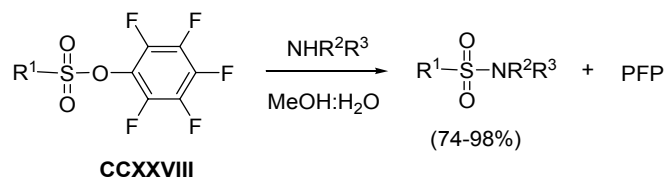
El empleo de grupos salientes distintos del cloruro ha dado lugar a nuevas metodologías.³¹⁸ Los mejores resultados los han obtenido los grupos de *Katritzky* y *Caddick*. *Katritzky* y *col.*^{42h} utilizan los sulfonylbenzotriazol **CCXXV** como agentes sulfonylantes (Esquema 9.5). Los rendimientos son muy buenos y el alcance estructural de la reacción son muy buenos, tanto para sulfonamidas secundarias **CCXXVI** (Esquema 9.5), y terciarias **CCXXVII** (Esquema 9.5). Sus principales inconvenientes estriban en los largos tiempos de reacción necesarios (15-48 horas), las altas temperaturas (80°C) y el uso de reactivos tóxicos.

318. (a) Graham, S. L.; Scholz, T. H. *Synthesis* **1986**, 1031. (b) Boruah, A.; Baruah, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett* **1997**, 1253; (c) Iyer, S.; Sattar, A. K. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1721. (d) Chan, W. Y.; Berthelette, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4537. (e) Baskin, J. M.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8479. (f) Caddick, S.; Wilden, J. D.; Bush, H. D.; Wadman, S. N.; Judd, D. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2549. (g) Caddick, S.; Wilden, J. D.; Judd, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1024. (h) Katritzky, A. R.; Rodriguez-Garcia, V.; Fair, S. K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1849. (i) Caddick, S.; Wilden, J. D.; Judd, D. B. *Chem. Com.* **2005**, 2727. (j) Wilden, J. D.; Judd, D. B.; Caddick, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7637. (k) Massah, A.; Kazemi, F.; Azadi, D.; Farzaneh, S.; Aliyan, H.; Naghazh, H. J.; Momeni, A. R. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 235. (l) Chantarasriwong, O.; Jang, D. O.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7489. (m) Harmata, M.; Zheng, P.; Huang, C.; Gomes, M. G.; Ying, W.; Ranyanil, K.-O.; Balan, G.; Calkins, N. L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 683. (n) Wilden, J. D.; Geldeard L.; Lee, C. C.; Judd, D. B.; Caddick, S. *Chem. Comm.* **2007**, 1074.



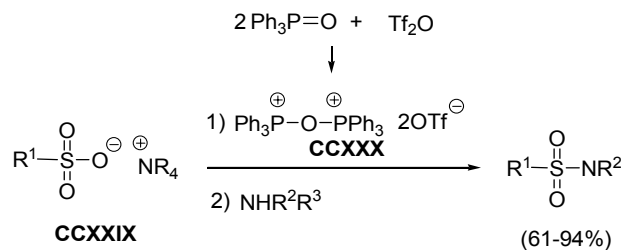
Esquema 9.5

Por su parte, *Caddick*^{42g,n} hace uso de sulfonatos derivados del pentafluorfenol **CCXXVIII** (PFP) como grupos salientes (Esquema 9.6). Los resultados son buenos y las condiciones más suaves que las de *Katritzky*.



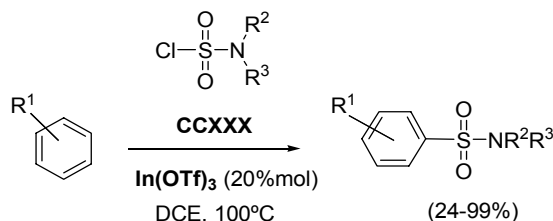
Esquema 9.6

Es este mismo trabajo, *Caddick*, desarrolla otra forma de activación, en este caso de sulfonatos de amonio **CCXXIX**, utilizando ditriflato de trifenilfosfina **CCXXX** generada *in situ* (Esquema 9.7).



Esquema 9.7

Otra interesante síntesis de sulfonamidas aromáticas via arilación catalítica ha sido llevada a cabo por el grupo de Frost,³¹⁹ utilizando cloruros de sulfamoilo **CCXXXI** y diferentes anillos aromáticos (Esquema 9.8). Entre todos los catalizadores ensayados el que mejor rendimientos propocionó fue el $\text{In}(\text{OTf})_3$. Esta metodología muestra variados inconvenientes, tales como estar restringida a la preparación de sulfonamidas aromáticas donde el grupo R^1 debe ser dador de electrones (en caso contrario la reacción es ineficaz), las drásticas condiciones y el precio elevado del catalizador.



Esquema 9.8

También se han desarrollo rutas sintéticas utilizando reacciones de acoplamiento con Pd, tales como las publicadas por los grupos de *Buchwald*³²⁰ y *Larock*³²¹. Existen otras muchas metodologías recientes, para la síntesis de esta clase de compuestos, que no se van explicitar aquí.³²²

9.2.-OBJETIVOS

Como quedó ilustrado en el apartado anterior, todos los métodos utilizados para obtener sulfonamidas parten a partir de compuestos de azufre que son muy sensibles a medios acuosos y deben de prepararse *in situ* (principalmente los cloruros de sulfonilo). Por lo tanto, sería de interes utilizar como precursor un nuevo derivado de azufre más estable frente a las condiciones ambientales (especialmente

319. Frost, C. G.; Hartely, J. P.; Griffin, D. *Synlett* **2002**, 1928.

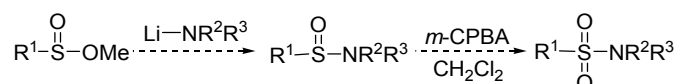
320. Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043.

321. Zhijian, L.; Larock, C. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3198.

322. (a) He, H.; Wu, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3385. (b) Bouchez, L. C.; Dubbaka, S. R.; Turks, M.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6413. (c) Alcaraz, L.; Bennion, C.; Morris, J.; Maghani, P.; Thom, S. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2705. (d) Hill, B.; Liu, Y.; Taylor, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4285. (e) Moriggi, J.-D.; Brown, L. J.; castro, J. L.; Brown, R. C. D. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 835. (f) Zeezaart, J. G.; Parkinson, C. J.; de Konig, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1597. (g) Wu, X.; Ronn, R.; Gossas, T.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3094. (h) Velásquez, F.; Arasappan, K. C.; sannigrahi, S. V.; McPhail, A. T.; Chan, T.-M.; Shih, N.-Y.; Njoroge, F. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 789. (i) Zhang, J.; Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798. (j) Chantarasriwong, O.; Jang, D. O.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7489.

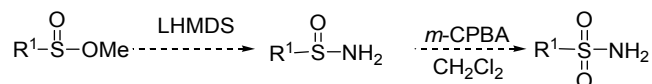
respecto a su sensibilidad con el agua) y de fácil manejo, que presentara una reactividad similar. Es conocido que el impedimento estérico es un factor esencial en las reacciones de sustitución nucleófila, por lo que resulta previsible que los derivados de azufre tricoordinados sean más reactivos que los tetracoordinados. Por ello, es posible concebir que existan derivados de ácido sulfinico estables que posean una reactividad similar a la de los cloruros de sulfonylo. La búsqueda de estos derivados, para ser utilizables como precursores de sulfonamidas, resultaba muy interesante. Con estas ideas nos propusimos los siguientes objetivos:

1) Utilizar sulfinatos de metilo como agentes sulfinilantes de aminas primarias y secundarias para generar sulfinamidas, que por posterior oxidación proporcionarían una amplia diversidad de sulfonamidas primarias y secundarias (Esquema 9.9).



Esquema 9.9

2) Aplicar esta metodología para las sulfinamidas primarias, mediante reacción de los sulfinatos de metilo con LHMDS (Esquema 9.10).



Esquema 9.10

La consecución de estos objetivos proporcionaron un método de síntesis general de sulfonamidas sin sufrir los inconvenientes descritos para los cloruros de sulfonylo. Por otro lado, serviría para investigar ciertos aspectos de la reactividad en estos compuestos trisustituídos de azufre que no se han indagado hasta el momento.

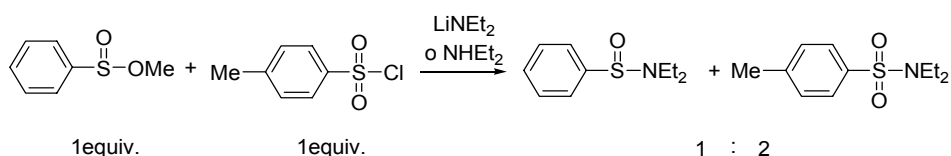
9.3.-SÍNTESIS DE SULFONAMIDAS

La síntesis de los sulfinatos de metilo se ha desarrollado en el capítulo 7 del la presente trabajo (epígrafe 7.3). Aplicando la metodología de *Brownbridge*²³⁴, por reacción de disulfuros con NBS/MeOH, se obtiene en escala multigrado y sin necesidad de purificación una amplia variedad de sulfinatos de metilo. Además

234. Brownbridge, P.; Jowett, I. C. *Synthesis* **1987**, 252.

nuestra síntesis de disulfuros (desarrollada anteriormente) garantiza una generalidad y un método económico para la síntesis de estos precursores.

En primer lugar, investigamos la reactividad relativa de los sulfinatos de metilo y los cloruros de sulfonilo, en reacciones con nucleófilos oxigenados y nitrogenados, con objeto de evaluar la capacidad electrofílica de los primeros. La reacción de una mezcla 1:1 del fenilsulfinato de metilo y cloruro de *p*-toluensulfonilo con dietil amina y con su amiduro de litio dio lugar, en ambos casos, a una mezcla 2:1 sulfonamida/sulfinamida. Este resultado pone en evidencia que la reactividad del sulfinato y el cloruro de sulfonilo es similar (Esquema 9.11), lo que sugiere que el menor impedimento estérico (átomo de azufre trisustituído) y la mayor densidad de carga positiva del azufre del sulfinato de metilo compensa la mejor capacidad del cloruro como grupo saliente en el cloruro de sulfonilo.

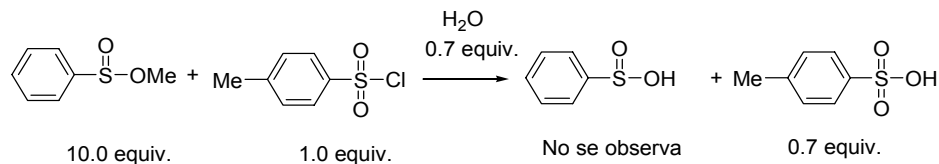


Esquema 9.11

Una experiencia similar se llevo a cabo utilizando como nucleófilo H₂O, lo que nos proporciona un criterio de estabilidad (Esquema 9.12). Cuando la reacción se llevo a cabo en las condiciones del esquema 9.11, solo se obtuvo el ácido sulfónico correspondiente. Adicionalmente, cuando partimos de una mezcla 10:1 de sulfinato/cloruro de sulfonilo, y añadimos 0.7 equiv. de H₂O sólo se observa, después de 30 minutos de reacción, 0.7 equiv. de ácido *p*-tuenesulfónico y nada del ácido fenilsulfínico.³²³ Este resultado muestra, a diferencia de los obtenidos con los nucleófilos nitrogenados, que la reactividad del sulfinato con H₂O es mucho menor, lo que indica una mayor estabilidad frente a medios acuosos,³²⁴ que el cloruro de *p*-toluensulfonilo (Esquema 9.12).

323. Esta misma experiencia se realizó con EtOH, los resultados son similares.

324. Los sulfinatos de metilo son estables durante meses a -20°C.



Esquema 9.12

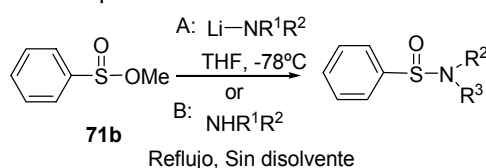
Para optimizar el protocolo tomamos el fenilsulfinato de metilo y investigamos diferentes condiciones y métodos de trabajo. Todos los resultados se muestran en la tabla 8.4. Planteamos dos aproximaciones diferentes:

Método A: Adición del amiduro de litio, generado por reacción de la amina y *n*-BuLi, sobre una disolución del sulfinato de metilo en THF a -78°C .³²⁵

Método B: Reacción de sulfinato de metilo y la amina sin disolvente y a temperatura de reflujo.

Primero estudiamos la influencia del número de equivalentes de sulfinato de metilo con diferentes equivalentes de dietilamina como nucleófilo utilizando el método A. El mejor resultado se obtiene con 1.2 equivalentes de amina (entrada 2, Tabla 9.1), dando lugar a la fenilsulfonamida **95a**, que pudo ser oxidada sin purificación adicional. Un aumento de ésta no produjo mejoras en las conversiones.

325. Método basado en el trabajo desarrollo en nuestro grupo de investigación: Garcia-Ruano, J. L.; Alonso, R.; Zarzuelo, M. M.; Noheda, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1133.

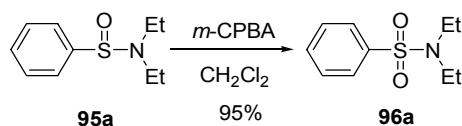
Tabla 9.1 Optimización para la síntesis de fenilsulfonamida derivadas **95**

Entrada	R ¹	R ²	Producto	Cond.	Equiv. Amina	Conversión (%) ^a
1	Et-	Et-	95a	Método A	1.1	60
2	Et-	Et-	95a	Método A	1.2	79
3	Et-	Et-	95a	Método B	1.5	66
4	Et-	Et-	95a	Método B	1.5	30
5	Et-	Et-	95a	Método B	3.0	67
6	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		95b	Método B	3.0	98
7	Ph-	Me-	95c	Método B	3.0	73

^a Medido por ¹H-RMN.

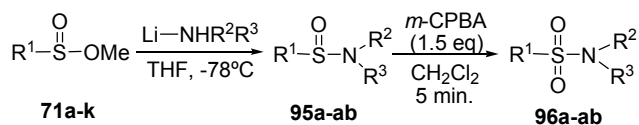
Por otro lado, ensayamos varias pruebas utilizando el método B con diferentes aminas. Cuando se aplican las condiciones óptimas reveladas para el método A, es decir utilizando 1.5 equiv. de dietilamina, se consigue una mucho menor conversión (comparar entrada 3 y 4, Tabla 9.1). Por el contrario un aumento a 3.0 equivalentes de amina incrementa la conversión hasta un 67% (entrada 5, Tabla 9.1). Mejor resultado se obtuvo cuando utilizamos 3.0 equivalentes de morfolina, que proporcionó la sulfonamida **95b** prácticamente en una conversión total (entrada 6, Tabla 9.1). El método también se puede aplicar a anilinas, menos nucleófilas que las alquilaminas, en buena conversión (entrada 7, Tabla 9.1). Es importante comentar respecto al método B que cuando se utilizan aminas volátiles, por ejemplo dietilamina, la reacción se debe llevar en tubo sellado para evitar las pérdidas de nucleófilo. Probablemente, ésta sea la causa de los diferentes valores de conversión entre la dietilamina (volátil) y morfolina (no volátil) (comparar entrada 5 y 6, Tabla 9.1). Comparando ambos métodos, podemos concluir que el método A tiene ventajas químicas superiores al método B.





A continuación, llevamos a cabo la oxidación de la fenildietilsulfonamida **95a** a la respectiva sulfonamida **96a** con *m*-CPBA, para establecer la eficacia de la reacción (Esquema 9.13). Como estaba previsto, dados nuestros antecedentes en oxidaciones de estas características, la reacción se produce en un rendimiento excelente (95%), proporcionando, después de lavar con una disolución saturada de NaHCO₃, la sulfonamida secundaria **96a** pura sin necesidad de proceder a un tratamiento de purificación (Esquema 9.13).



Esquema 9.13

Con estos buenos resultados llevamos cabo la síntesis de una amplia variedad de sulfonamidas secundarias y terciarias. Todos los resultados se recogen en la Tabla 9.2. Se obtienen excelentes rendimientos utilizando el fenilsulfinato de metilo, en ambas etapas, con amiduros de litio procedente de aminas primarias y secundarias (entradas 1-6, Tabla 9.2). Similares resultados se obtuvieron a partir de arilsulfinatos con grupos dadores de electrones, tales como *p*-Metil y *p*-Metoxi, y diferentes aminas (entradas 7-10, Tabla 9.2), así como con grupos atractores de electrones (entradas 11-14, Tabla 9.2). En estos últimos cabe destacar la importante quimiselectividad mostrada del grupo sulfinato de metilo frente al *p*-EtCO₂⁻, que permite obtener las sulfinamidas **95l** y **95m** en 73% y 84% de rendimiento respectivamente, sin observar la formación de las amidas correspondientes (entradas 11 y 12, Tabla 9.2).

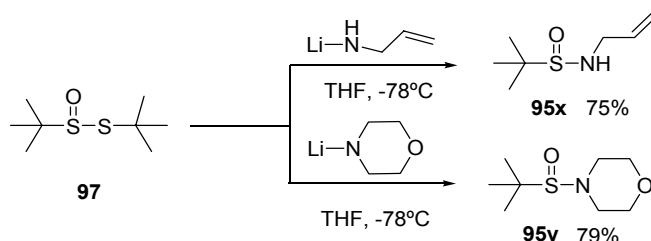
Tabla 9.2 Síntesis de sulfonamidas secundarias y terciarias

Entrada	R ¹	R ²	R ³	Prod.	Rto. Et. 1	Rto. Et. 2
1	Ph-	H-	Cy-	96d	72	89
2	Ph-	H-		96e	84	82
3	Ph-	H-	Ph-	96f	80	79
4	Ph-	Et-	Et-	96a	79	95
5	Ph-		-(CH ₂) ₄ -	96g	80	74
6	Ph-		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	96b	86	75
7	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ -	H-		96h	82	90
8	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ -	Et-	Et-	96i	80	83
9	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ -	H-	<i>t</i> -Bu-	96j	79	89
10	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Et-	Et-	96k	98	93
11	<i>p</i> -EtO ₂ CC ₆ H ₄ -	H-	Ph-	96l	73	81
12	<i>p</i> -EtO ₂ CC ₆ H ₄ -	Et-	Et-	96m	84	87
13	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	H-		96n	83	76
14	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	Et-	Et-	96o	82	84
15	<i>p</i> -TIPSOCC ₆ H ₄ -	Et-	Et-	96p	93	64
16	2-Py-	H-	Cy-		31	-
17 ^a	2-Py-	H-	Cy-	96q	98	-
18	2-Py-		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		-	-
19 ^a	2-Py-		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	96r	65	81
20	2-Tienil-	H-	C ₆ H ₄ CH ₂ -	96s	73	81
21	<i>n</i> -Pr-	H-	C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	96t	71	82
22	<i>n</i> -Pr-		-(CH ₂) ₄ -	96u	51	77
23	<i>i</i> -Pr-	H-	Ph-	96v	72	76
24	<i>i</i> -Bu-		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	96w	55	83
25 ^b	<i>t</i> -Bu-	H-		96x	75	85
26 ^b	<i>t</i> -Bu-		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	96y	79	92
27	Ph-	H-	(<i>R</i>)-NHCHMePh	96z	75	80
28	Ph-	H-	(<i>S</i>)-NHCHMeEt	96aa	78	90
29	Ph-	H-			0	-
30 ^a	Ph-	H-	(<i>S</i>)-NHCH(Bn)CO ₂ Me	96ab	98	88

^a En este caso se utiliza el método B. ^b En este caso se utiliza *t*-butiltiosulfonato (ver texto)

También la sulfonamida secundaria **96n** y la terciaria **96o** con un grupo *p*-Cl son importantes, dada la utilizada de este último grupo en reacciones de acoplamiento

(entradas 13 y 14, Tabla 9.2). No se observa ningún cambio en la eficacia de ambos procesos están implicados cuando alquilsulfonatos de metilo. Así, las sulfonamidas primarias y secundarias con grupos tales como *n*-Pr- (entradas 21 y 22, Tabla 9.2), *i*-Pr- (entrada 23, Tabla 9.2) y *i*-Bu- (entrada 24, Tabla 9.2) se obtiene en rendimientos muy buenos. El método puede incluso ser aplicado a restos muy impedidos como el *t*-Butilo, pero en este caso, debido a la imposibilidad de disponer del *t*-butilsulfinto de metilo (el disulfuro no reacciona NBS/MeOH), debemos llevar a cabo la reacción con el tiosulfonato **97**, preparado en rendimiento cuantitativo a partir del disulfuro y un equivalente de *m*-CPBA (Esquema 9.14). Los rendimientos de las sulfinamidas **95x** y **95v** también son muy buenos lo que garantiza la generalidad de la reacción. La oxidación de estos sustratos impedidos a las correspondientes *t*-butilsulfonamidas transcurre sin problemas.



Esquema 9.14

Ambas etapas de reacción transcurren también en rendimientos excepcionales utilizamos sulfonatos de metilo derivados de heterociclos. De este modo se obtiene la 2-tienilbencilsulfonamida **96s** en un 59% de rendimiento global (entrada 20, Tabla 9.2). Por el contrario cuando llevamos a cabo la etapa 1, utilizando el método A, sobre el 2-piridilsulfonato de metilo, se obtuvieron bajos o nulos rendimientos (entradas 16 y 18, Tabla 9.2). Es conocido en la literatura que las sulfinil piridinas, especialmente 2-sustituidas, sufren reacciones de sustitución nucleófila aromática. De acuerdo con ello, observamos que los amiduros de litio de la ciclohexilamina y morfolina, atacan principalmente al carbono desplazando al sulfinilo sin producir la sulfinamida deseada. Este problema se resolvió aplicando el método B, dado que la amina es un nucleófilo mucho más blando que el amiduro, lo que favorece el ataque exclusivo al átomo de azufre. Así se consiguen las sulfinamidas **95q** y **95r** en 98% y 65% de rendimiento, respectivamente (entradas 17 y 19, Tabla 9.2). Estos rendimientos son sensiblemente mejores que los descritos en la bibliografía por otros métodos.³¹⁶ Otro problema añadido se encontró cuando se llevó a cabo la oxidación de la sulfinamida **95q** conteniendo dicho anillo piridínico, ya que la oxidación se produjo totalmente

316. Pandya, R.; Murashima, T.; Tedeschi, L.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8274.

sobre el N de la piridina produciendo N-óxidos y subproductos no identificados (entrada 17, etapa 2; Tabla 9.2).³²⁶ Esto no ocurre para el caso la sulfinamida **95r** que proporcionó la 2-piridilsulfonamida **96r** en 81% de rendimiento (entrada 19, etapa 2; Tabla 9.2).

A continuación estudiamos la aplicación de la estrategia a aminas con centros quirales en su estructura. Para el estudio, elegimos la (*R*)-1-feniletilamina y la (*S*)-1-metilpropilamina que, una vez transformadas en sus repectivos amiduros de litio, reaccionaron con fenilsulfonato de metilo en las condiciones estandar dando lugar a las sulfinamidas **95z** y **95aa** en 75% y 78% de rendimiento (entradas 27 y 28, Tabla 9.2). La posterior oxidación de estos sustratos condujo a las sulfonamidas óptimamente puras,³²⁷ sin que se observara epimerización de los centros quirales. Este resultado nos permite extender la metodología a sulfonamidas derivadas de aminoácidos que, recientemente, han demostrado tener importantes implicaciones farmacológicas.³²⁸ Lamentablemente, adicionando el amiduro de litio del éster metílico de la (*S*)-fenilalanina sobre una disolución del fenilsulfonato de metilo (método A) se obtuvo en una mezcla compleja de reacción (entrada 29, Tabla 9.2). Por el contrario, utilizando el método B, es decir una mezcla de 1.0 equiv. fenilsulfonato de metilo y 3.0 equiv. de éster metílico de la (*S*)-fenilalanina, y porterior oxidación condujo a la deseada sulfonamida **96ab** en un excelente 86% de rendimiento global (entrada 30, Tabla 9.2). Es importante destacar que el exceso de aminoácido se recupera en un 83% de rendimiento y que las dos etapa implicadas no afectan ni al grupo carboxilato ni a la integridad óptica del centro quiral que contiene la molécula.

En general, las sulfinamidas **95** son oxidadas sin purificación y la oxidación transcurre en rendimientos prácticamente cuantitativos, y no requiere de etapas adicionales de purificación. Esta última etapa respeta otros grupos funcionales presentes en la molécula, como por ejemplo dobles enlaces, susceptibles de epoxidación con *m*-CPBA (entradas 2, 7, 13 y 25, Tabla 9.2).

El procedimiento también es aplicable a sulfonamidas primarias. En el capítulo 7 desarrollamos, utilizando el protocolo de Davis,⁹⁸ la metodología para obtener en buenos rendimientos sulfinamidas. La oxidación con el reactivo habitual (1.5 equiv.) se llevo a cabo de manera eficaz y en buenos rendimientos (Tabla 9.3). Se aplica

326. Se llevo a cabo la reacción en medio suficientemente ácido para mantener el N piridínico protonado, pero los resultados son igualmente insatisfactorios.

327. La pureza óptica se verificó por HPLC, ver parte experimental.

328. Fish, P. V.; Barber, C. G.; Brown, D. G.; Butt, R.; Collins, M. G.; Dickinson, R. P.; Henry, B. T.; Horne, V. A.; Huggins, J. P.; King, E.; O'Gara, M.; McCleverty, D.; McIntosh, F.; Phillips, C.; Webster, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2341.

98. Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichae, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403.

con éxito tanto para sulfonamidas aromáticas (entradas 1 y 2, Tabla 9.3), como para alifáticas (entradas 3 y 4, Tabla 9.3).

Tabla 9.3. Síntesis de sulfonamidas primarias **22**

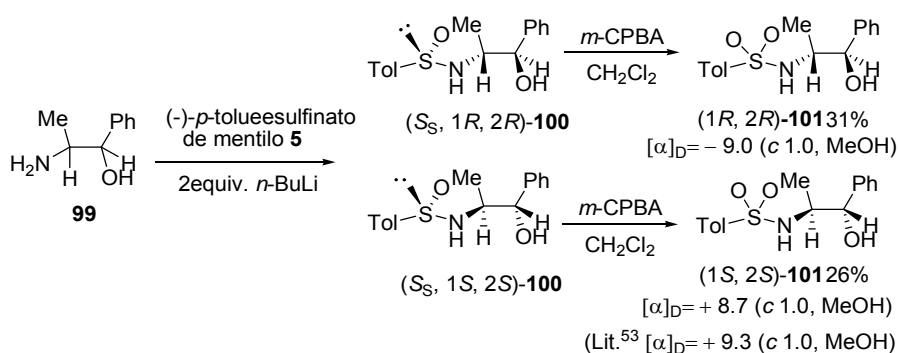
$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{OMe} \xrightarrow[\text{THF, -78}^\circ\text{C}]{\text{LHMDS}} \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 5 \text{ min}]{m\text{-CPBA (1.5 eq)}} \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{O})-\text{NH}_2$$

71a-k
7a-d
98a-d

Entrada	R	Producto	Rto. Et. 1	Rto. Et. 2
1	Ph-	98a	78	86
2	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ -	98b	81	85
3	<i>i</i> -Pr-	98c	86	75
4 ^a	<i>t</i> -Bu-	98d	-	84

^a Se utilizó *t*-butylsulfonamida comercial

Otra consecuencia de la estrategia desarrollada es que se pueden obtener sulfonaminas quirales a partir de aminas racémicas simplemente utilizando un sulfinato quiral. Este concepto se ilustra con el siguiente ejemplo utilizando (±)-norefedrina **99** y (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo **5** (Esquema 9.15). La adición del dianión, generado por reacción con 2 equiv. de *n*-BuLi, sobre el sulfinato quiral genera únicamente las sulfonamidas diastereoisoméricas **100** (la estereoquímica no fue asignada), una vez separadas por cromatografía en columna y oxidadas por separado, dan lugar a las sulfonamidas (1*R*, 2*R*)-**101** y (1*S*, 2*R*)-**101** en un 31 y 26% de rendimiento global, respectivamente.



Esquema 9.15

La sulfonamida (1S, 2R)-**101** se correlacionó con la descrita en la literatura³²⁹ lo que permitió asignar inequívocamente su estereoquímica (Esquema 8.25). Además, el método también es perfectamente compatible con grupos hidroxilo libres, mostrando un total quimioselectividad respecto al grupo amino

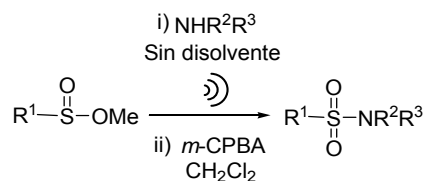
*En resumen, se ha encontrado que la reactividad de los sulfinatos de metilo respecto a nucleófilos nitrogenados es muy similar a los cloruros de sulfonylo, lo contrario que con los nucleófilos oxigenados, lo que le confiere una mayor estabilidad en medios ácidos que los derivados sulfonylados. Esta especial característica ha permitido desarrollar una síntesis de sulfonamidas por reacción de sulfinatos de metilo con amidos de litio o aminas y posterior oxidación *m*-CPBA. Experimentalmente el método es muy simple, no utiliza reactivos tóxicos y requiere unas condiciones muy suaves de reacción. La alta reactividad de los sulfinato de metilo en estas reacciones asegura una alta generalidad y compatibilidad de grupos funcionales. Además nuestra metodología puede ser aplicada para la resolución de aminas.*

9.3.1.-Síntesis *tandem* de sulfonamidas utilizando ultrasonidos

Desde un punto de vista práctico, sería interesante poder hacer las dos etapas en una sola, evitando el aislamiento de la sulfinamida intermedia. Para ello realizamos un serie de experiencias con fenilsulfinato de metilo y dietilamina. Sintetizamos la sulfinamida **95a** por ambos métodos, aislando el producto cuando utilizamos el método A y simplemente eliminando el exceso de amina cuando usamos el método B. A continuación se disuelve el crudo de reacción en diclorometano y se adiciona *m*-CPBA. Los resultados no fueron del todo satisfactorios porque se necesitó una gran cantidad de perácido (6-5equiv.) para que la reacción se completara. Cuando se aplicó a otras aminas menos volátiles o más complejas, solo se pudieron obtener mezclas muy complejas de reacción. Posiblemente el exceso de aminas sea la culpable de necesitar mucho oxidante y de que se produzcan reacciones secundarias.

Dados los buenos resultados en la activación externa inducida por ultrasonidos sobre la reactividad de los disulfuros (ver primera parte del presente capítulo), nos planteamos utilizar esta técnica con la idea de hacer el sistema más reactivo, poder disminuir la cantidad de amina y, por consiguiente, llevar a cabo la oxidación *tandem*. Para realizar estos ensayos se eligió el método B como el más apropiado por su mayor practicidad (Esquema 9.16).

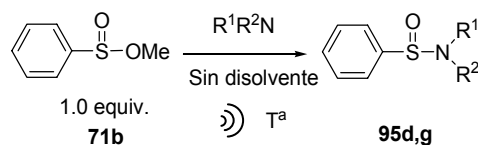
329. Xichun, F.; Guofu, Q.; Shaucai, L.; Jiangtao, S.; Hanbing, T.; Lamei, W; Xianming, H. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 514.



Esquema 9.16

Antes de proceder con la filosofía *tandem* optimizamos la reacción del fenilsulfonato de metilo (1.0 equivalente) con pirrolidina para ajustar los equivalentes de amina, y así poder utilizar la menor cantidad de *m*-CPBA. La Tabla 9.4 contiene los datos de optimización de esta nueva estrategia. Cuando se utiliza 1.0 equiv. de pirrolidina a temperatura ambiente utilizando radiación de ultrasonido, solo se observa, después de 10 h de reacción, un 40% de conversión (entrada 1, Tabla 9.4). Un aumento de la temperatura hasta 60°C, disminuye el tiempo (4 horas) e incrementa la conversión a un 62% (entrada 2, Tabla 9.4).

Tabla 9.4. Optimización para la síntesis de dietilfenilsulfonamidas utilizando ultrasonidos



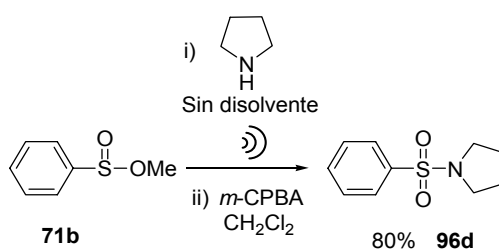
Entrada	R ¹	R ²	Amina (Eq.)	t (horas)	Temp. (°C)	Prod.	Conv. (%)
1	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		1.0	10	t.a. ^a	95d	40
2	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		1.0	4	60	95d	62
3	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		1.5	1.5-2	t.a. ^a	95d	100(80) ^b
4	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		2.0	1.5	t.a. ^a	95d	100
5	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		3.0	3.5	70	95d	100
6	Cy-	H-	1.5	10	t.a. ^a	95g	10
7	Cy-	H-	1.5	10	60	95g	21
8	Cy-	H-	2.0	24	70	95g	23
9	Cy-	H-	3.0	24	70	95g	30

^a La temperatura real del baño es 35-40°C. Rendimiento aislado por cromatografía en columna.

No obstante, variando la cantidad de amina a 1.5 equivalentes se produce un cambio importante, ya que a temperatura ambiente y en tan sólo 1.5-2 horas de reacción se consigue una conversión del 100% (entrada 3, Tabla 8.7). Un aumento

en los equivalentes de aminas o en la temperatura de reacción no proporciona cambios sustancialmente importantes en la eficacia. Por lo tanto, estas condiciones óptimas (1.5 equivalentes de amina, t.a. y ultrasonidos) son ideales para llevar a cabo la oxidación en una sola etapa. Conviene subrayar la importante activación externa que produce el ultrasonido en esta reacción, ya que utilizando el método B original eran necesarios 3.0 equivalentes de amina y una temperatura de reflujo para obtener la misma conversión. Lamentablemente, cuando la reacción se intenta optimizar para una amina primaria, en este caso ciclohexilamina, no se alcanzó ningún resultado satisfactorio (entradas 6-9, Tabla 9.4), obteniéndose como máximo un 30% de conversión empleando condiciones tan drásticas como las del método B original (entrada 9, Tabla 9.4), lo cual carece de utilidad, puesto que ya se estudió que la oxidación no transcurre con un exceso de amina. No hemos podido encontrar una causa que pueda explicar la gran diferencia que produce el ultrasonido entre aminas secundarias y primarias.

Una vez optimizada la reacción para la amina secundaria pirrolidina investigamos la oxidación en un proceso *tandem* (Esquema 9.17). Finalizada la reacción del fenilsulfonato de metilo con pirrolidina (contralada por TLC), se disuelve el bruto de reacción en 2 mL de CH_2Cl_2 , y se adiciona despacio 1.5 equivalentes de *m*-CPBA. La oxidación transcurre satisfactoriamente en poco minutos y sin observarse productos secundarios (Esquema 9.17). De esta manera se obtiene la sulfonamida **96d** en un 80% de rendimiento global sin necesidad de purificación. El ácido *m*-clorobenzoico generado en la oxidación protona el exceso de amina (0.5 equiv.), transfiriéndola en forma de sal a la fase acuosa, y proporcionando la sulfonamida pura.



Esquema 9.17

Aplicamos esta interesante metodología *tandem* a otras aminas secundarias y otros sulfonatos de metilo (Tabla 9.5). Se aplicó con éxito para sulfonatos arílicos con grupos dadores de electrones (entradas 2 y 3, Tabla 9.5) y atractores (entrada 4, Tabla 9.5). La pirildilsulfonilamida **96r** también se obtuvo por este procedimiento en un 73% de rendimiento global (entrada 5, Tabla 9.5). Finalmente, los sulfonatos alquílicos evolucionaron en similares condiciones con rendimientos muy buenos

(entradas 6 y 7, Tabla 9.5). El método puede ser aplicado a aminas volátiles, tal como la dietilamina (entradas 3 y 4, Tabla 9.5).

Tabla 9.5. Síntesis *tandem* de sulfonamidas terciarias utilizando ultrasonidos

$$\begin{array}{ccc}
 \text{i) } \text{NHR}^2\text{R}^3 & & \\
 \text{Sin disolvente, t.a.} & & \\
 \text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_2\text{OMe} & \xrightarrow{\text{ii) } m\text{-CPBA}} & \text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3 \\
 \text{71a-g} & & \text{96} \\
 \text{CH}_2\text{Cl}_2 & &
 \end{array}$$

Entrada	R ³	R ¹	R ²	Prod.	Conv. (%)
1	Ph-	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		96d	80
2	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ -	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		96ac	81
3	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Et-	Et-	96k	49
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	Et-	Et-	96o	74
5	2-Py-	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		96r	73
6	<i>i</i> -Pr-	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		96ae	78
7	<i>n</i> -Pr-	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		96af	74

Como conclusión a esta parte, podemos decir que se ha desarrollado una estrategia *tandem* para la síntesis de sulfonamidas terciarias. La activación química llevada a cabo por ultrasonido ha permitido minimizar la cantidad de amina utilizada y disminuir los tiempos de reacción y la temperatura. El método es muy simple, general, rápido y muy útil para la síntesis de estos compuestos.

9.4. PARTE EXPERIMENTAL

9.4.1. Técnicas y métodos generales

Se utilizaron las técnicas y métodos generales descritos en el capítulo 2 (epígrafe 2.5.2 y 2.5.2). El *m*-CPBA se utiliza sin ningún protocolo de secado adicional.

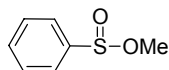
Baño de ultrasonido

Las reacciones se han llevado a cabo en un baño de ultrasonido *Elsa T 470/H* con las siguientes características: *Frecuencia de ultrasonido*= 35 KHz, *Potencia*= 170 Watt.

9.4.2 Método general para la síntesis de los sulfinatos de metilo

Para llevar a cabo la síntesis de los sulfinatos de metilo se ha utilizado el procedimiento general del epígrafe 7.5.2, en el capítulo 7.

Fenilsulfinato de metilo (71b)²³⁴



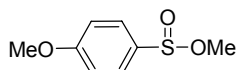
Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo método general a partir del difenildisulfuro.

Rendimiento: 99%.

¹H-NMR (300 MHz): 7.69-7.51 (m, 2H), 7.49-7.32 (m, 3H), 3.34 (s, 3H).

¹³C-NMR (75MHz): 143.0, 134.1, 128.4, 123.0, 48.5.

4-Metoxifenilsulfinato de metilo (71d)



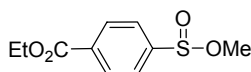
Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo método general a partir del 4,4'-dimetoxifenildisulfuro.

Rendimiento: 75%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 147.0, 133, 127.2, 114.4, 113.9, 56.0, 55.6.

4-(Methoxisulfinil)benzoate de ethilo (71e)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo método general a partir del 4,4'-dietilcarboxilatofenildisulfuro.³³⁰

Rendimiento: 80%.

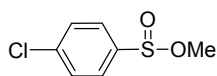
¹H-RMN (300 MHz): 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

234. Brownbridge, P.; Jowett, I. C. *Synthesis* **1987**, 252.

330. Este disulfuro se sintetiza siguiendo el procedimiento de Knochel: Korn, T. J.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 1185.

¹³C-RMN (75 MHz): 165.2, 147.9, 133.7, 129.9, 125.3, 61.3, 49.7, 14.2.

4-Clorofenilsulfinato de metilo (71f)³³¹



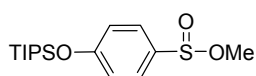
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método general a partir del 4,4'-diclorofenildisulfuro.

Rendimiento: 75%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 142.2, 138.4, 129.2, 126.8, 49.6.

4-Triisopropilsilioxifenilsulfinato de metilo (71g)



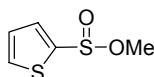
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método general a partir del 4,4'-triisopropilsilioxifenildisulfuro.

Rendimiento: 73%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H).

¹³C-RMN (75 MHz): 159.7, 135.7, 127.1, 120.3, 49.1, 17.8, 12.6.

2-Tienilsulfinato de metilo (71i)



Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el método general a partir del 2,2'-ditienildisulfuro.³³²

Rendimiento: 85%.

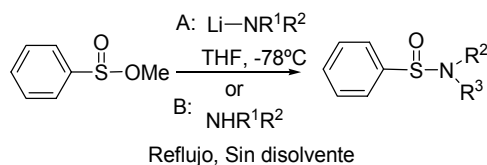
¹H-RMN (300 MHz): 7.18 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 7.08 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H)

¹³C-RMN (75 MHz): 147.7, 130.7, 130.1, 119.5, 49.3.

331. Xia, M.; Chen, Z-C. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1321.

332 Este disulfuro se prepara siguiendo esta metodología: Vyas, R.; Chanda, B.; Sudalai, A. *Chem. Lett.* **1998**, 1, 43.

9.4.3 Procedimiento general para la síntesis de sulfinamidas 95



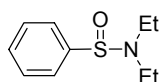
Método A:

Sobre una disolución del correspondiente sulfinato de metilo (1.0 mmol) en 4 mL de THF a temperatura ambiente y bajo argón, se añade, via cánula, una disolución del amido de litio de la correspondiente [preparada de 1.2 equiv. de amina primaria o secundaria en THF (4 mL) y 1.2 equiv. de *n*-BuLi a -78°C]. Es importante que esta adición se realice lo más rápidamente posible bajo corriente de argón, para asegurar una alta conversión. Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añade una disolución acuosa de 0.1 M de Na_2HPO_4 . La mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 (2x20 mL), la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El rendimiento se indica en cada caso. El residuo se utiliza sin previa purificación.

Método B:

Una mezcla del correspondiente sulfinato de metilo (1.0 mmol) y la correspondiente amina (3.0 mmol) en tubo sellado se calienta a reflujo. Finalizada la reacción, controlada por TLC, se eliminan los residuos volátiles bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna. El rendimiento se indica en cada caso.

N,N-Dietilfenilsulfinamida (**95a**)³³³



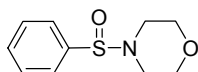
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo los métodos A y B, utilizando fenilsulfinato de metilo **71b** y dietilamina.

Rendimiento: Método A: 79%. Método B: 67%.

^1H -RMN (300 MHz): 7.71-7.69 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 2H), 2.59 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 144.3, 130.3, 128.8, 128.3, 42.4, 12.3.

333. Chantarasriwong, O.; Jang, D.O.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7489.

4-(Fenilsulfinil)morfolina (95b)³³⁴

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo los métodos A y B, utilizando fenilsulfonato de metilo **1b** y morfolina.

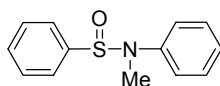
Rendimiento: Método A: 86%. Método B: 98%.

P.f.: 154-155 °C [Lit.⁶⁹: 156 °C].

¹H-RMN (300 MHz): 7.87-7.81 (m, 2H), 7.63-7.49 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz): 136.9, 132.5, 128.9, 127.4, 47.9, 25.2.

EM (IE): *m/z* 212 (*M*⁺+1, 62), 211 (*M*⁺, 45), 141 (28), 77 (74), 70 (100).

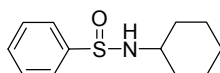
***N*-Metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (95c)**³³⁵

Se obtiene como un sólido amarillo siguiendo el método B, utilizando fenilsulfonato de metilo **71b** y 3.0 equiv. de *N*-metilanilina. La sulfonamida se obtiene purifica columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla 2:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 73%.

P.f.: 75-76 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 7.36-7.54 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 6H), 6.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (bs, 1H), 2.72 (s, 3H).

***N*-Cyclohexylbenzenesulfonamide (95d)**³³⁶

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el método A, utilizando fenilsulfonato de metilo **71b** y ciclohexamina.

Rendimiento: 72%.

334. Wang, C.; Wang, H.; Huang, X.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Synlett* **2006**, 17, 2846.

335. Bayfield, R. F.; Clarke, V.; Cole, E. R. *J. Chromatogr.* **1967**, 26, 132.

336. Harmata, M.; Zheng, P.; Huang, C.; Gomes, M. G.; Ying, W.; Ranyanil, K.-O.; Balan, G.; Calkins, N. L. *J. Org Chem.* **2007**, 72, 683.

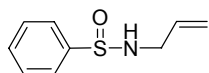
P.f.: 118-119 °C [lit.⁷⁰: 116-117 °C]

¹H-RMN (300 MHz): 7.69-7.66 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 4.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.52-1.00 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz): 145.3, 130.6, 128.6, 125.7, 52.7, 35.1, 25.3, 24.7

EM (IE): *m/z* 122 (M, 31), 80 (100), 65 (28), 63 (15).

***N*-Alilifenilsulfinamida (95e)**



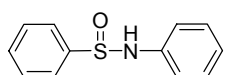
Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el método A, utilizando fenilsulfonato de metilo **71b** y alilamina.

Rendimiento: 72%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.69-7.64 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 5.84-5.73 (m, 1H), 5.18 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz): 143.9, 134.5, 130.7, 128.7, 125.9, 117.2, 43.5.

***N*-Fenilbencenosulfinamida (95f)³³⁷**



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el método A, utilizando fenilsulfonato de metilo **71b** y anilina.

Rendimiento: 80%.

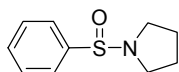
P.f.: 105-106 °C [Lit.⁷¹: 108-111 °C]

¹H-RMN (300 MHz): 7.80 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 144.5, 140.6, 131.3, 129.4, 129.0, 125.5, 123.6, 118.9.

337. Pennington, R. L.; Sha, X.; King, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2331.

71. Pennington, R. L.; Sha, X.; King, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2331.

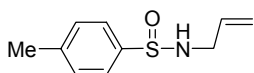
1-(Fenilsulfinil)pirrolidina (95g)³³⁸

Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando fenilsulfonato de metilo **71b** y pirrolidina.

Rendimiento: 80%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.72-7.66 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz): 144.5, 130.4, 128.7, 125.8, 46.0, 25.9.

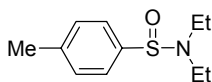
N-Alil-4-metilbencenosulfonamida (95h)³³⁹

Se obtiene como un aceite naranja siguiendo el método A, utilizando 4-metilfenilsulfonato de metilo **71a** y alilamina.

Rendimiento: 82%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.80-5.67 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.30 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 161.5, 127.2, 114.8, 114.0, 55.4, 54.0, 31.1.

N-N-Dietil-4-metilbencenosulfonamida (95i)³⁴⁰

Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando 4-metilfenilsulfonato de metilo **71a** y dietilamina.

Rendimiento: 80%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 141.2, 140.8, 129.4, 126.2, 41.9, 21.3, 14.4.

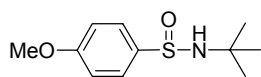
338. Bujnicki, B.; Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M.; Kolbe, A.; Stefaniak, L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7593.

339. Reggelin, M.; Weinberger, H.; Spohr, V. *Adv. Syn. & Cat.* **2004**, 346, 1295.

340. Evans, D. A.; Faul, M.M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5977.

EM (IE): m/z 212 ($M+1$, 14), 195 (15), 163 (48), 139 (100), 120 (34), 91 (23).

***N*-tert-Butil-4-metoxibencenosulfonamida (95j)**



Se obtiene como un aceite naranja siguiendo el método A, utilizando 4-metoxifenilsulfonato de metilo **71c** y *t*-butilamina.

Rendimiento: 72%.

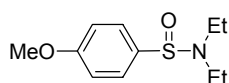
¹H-RMN (300 MHz): 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 161.5, 127.2, 114.8, 114.0, 55.4, 54.0, 31.1.

EM (FAB): m/z 228 ($M+1$, 100), 219 (20), 201 (42), 195 (71).

EMAR (FAB): calculado para $C_{11}H_{17}NO_2S$ [$M+1$] 228.1058. Encontrado: 228.1064.

***N*-N-Dietil-4-metoxibencenosulfonamida (95k)**



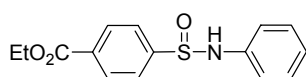
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando 4-metoxifenilsulfonato de metilo **71c** y dietilamina.

Rendimiento: 98%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.57 and 6.99 (AA'BB' system, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (qd, J = 7.2 and 1.8 Hz, 4H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 6H);

¹³C-RMN (75 MHz): 161.5, 135.6, 127.8, 114.1, 55.4, 41.7, 14.4.

4-(*N*-Fenilsulfonamido)benzoato de etilo (95l)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando 4-carboxietilfenilsulfonato de metilo **71d** y anilina

Rendimiento: 73%.

P.f.: 124-125 °C.

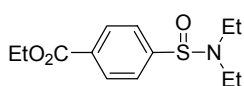
¹H-RMN (300 MHz): 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 6.62 (bs, 1H), 4.44 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H);

¹³C-RMN (75 MHz): 165.5, 148.9, 140.2, 133.1, 130.1, 129.5, 125.7, 123.9, 119.2, 61.5, 14.2.

EM (FAB): m/z 289 (M+1, 10), 283 (100), 239 (77).

EMAR (FAB): calculado para C₁₅H₁₅NO₃S [M + 1] 289.0773. Encontrado: 289.0770.

4-(*N,N*-Dietilsulfinamoil)benzoato de etilo (95m)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando 4-carboxietilfenilsulfonato de metilo **71d** y dietilamina.

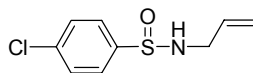
Rendimiento: 84%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 3.8$ Hz, 2H), 3.10 (q, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.38 (t, $J = 3.9$ Hz, 3H), (q, $J = 7.3$ Hz, 6H).

EM (FAB): m/z 270 (M+1, 75), 239 (58), 195 (100).

EMAR (FAB): calculado para C₁₃H₁₉NO₃S [M + 1] 270.1164. Encontrado: 270.1165.

N-Alil-4-clorobenzenosulfinamida (95n)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo método A, utilizando 4-clorofenilsulfonato de metilo **71e** y alilamina.

Rendimiento: 83%.

P.f.: 124-125 °C.

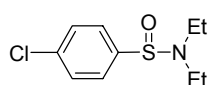
¹H-RMN (300 MHz): 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.76-5.63 (m, 1H), 5.20 (bs, 1H), 5.06 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz): 142.2, 136.5, 134.2, 128.5, 127.2, 116.7, 42.8.

EM (FAB): m/z 216 (M+1, 100), 199 (16), 195 (26), 182 (10).

EMAR (FAB): calculado para C₉H₁₀ClNOS [M +1] 216.0249. Encontrado: 216.0256.

***N,N*-Dietil-4-clorobenzenosulfinamida (95o)**



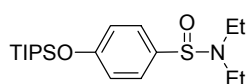
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando 4-clorofenilsulfonato de metilo **71e** y dietilamina.

Rendimiento: 82%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 142.9, 136.8, 128.9, 127.8, 42.0, 14.3.

***N,N*-Dietil-4-(triisopropilsililo)benzenosulfinamida (95p)**



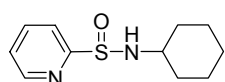
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando 4-triisopropilsiloxifenilsulfonato de metilo **71f** y dietilamina.

Rendimiento: 93%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.51 and 6.97 (AA'BB' system, 4H), 3.21-3.02 (m, 4H), 1.32-1.20 (m, 3H), 1.12-1.07 (m, 24H);

¹³C-RMN (75 MHz): 158.3, 135.9, 127.8, 120.2, 41.8, 17.8, 14.4, 12.6.

***N*-Ciclohexilpiridina-2-sulfinamida (95q)**



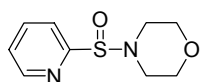
Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el método B, utilizando 2-piridilsulfonato de metilo **71g** y 3.0 equiv. de ciclohexilamina. La sulfinamida se obtiene por precipitación en acetona.

Rendimiento: 93%.

P.f.: 145-147 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 7.60-7.57 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.34-1.11 (m, 5H).

¹³C-RMN (75 MHz): 130.6, 129.5 (2C), 125.2 (2C), 51.4, 31.9, 25.9, 25.4.

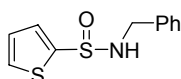
4-(Piridin-2-ilsulfinil)morfolina (95r)

Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método B, utilizando 2-piridilsulfinato de metilo **71g** y 3.0 equiv. de morfolina. La sulfonamida se obtiene se purifica en columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla 2:1 hexano:acetato de etilo.

Rendimiento: 65%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.76-8.70 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 1H), 3.83-3.63 (m, 4H), 3.35-2.83 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz): 130.6, 129.5 (2C), 125.2 (2C), 51.4, 31.9, 25.9, 25.4.

N-benciltiofeno-2-sulfinamida (95s)

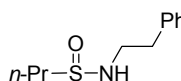
Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el método A, utilizando 2-tienilsulfinato de metilo **71h** y bencilamina.

Rendimiento: 73%.

P.f.: 76-77 °C.

¹H-RMN (300 MHz): 8.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 4H), 4.80 (bs, 1H), 4.26 (dd, *J* = 4.7, 2.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 4.7, 2.1 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz): 162.9, 150.1, 137.6, 128.5, 128.3, 127.6, 125.2, 121.4, 44.8.

N-Fenetilpropil-1-sulfinamida (95t)

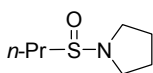
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando *n*-propilsulfinato de metilo **71i** y fenetilamina.

Rendimiento: 71%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.36-7.31 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 4.26 (dd, *J* = 4.7, 2.1 Hz, 1H), 3.40 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.68 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 138.4, 128.8, 128.5, 126.5, 57.2, 44.2, 37.0, 16.8, 13.2.

1-(Propilsulfinil)pirrolidina (95u)



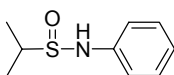
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando *n*-propilsulfinato de metilo **71i** y pirrolidina. Esta sulfinamida resultó ser muy inestable.

Rendimiento: 51%.

¹H-RMN (300 MHz): 3.48-3.38 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.89-1.84 (m, 4H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 138.4, 128.8, 128.5, 126.5, 57.2, 44.2, 37.0, 16.8, 13.2.

***N*-Fenilpropano-2-sulfinamida (95v)³⁴¹**



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando *i*-propilsulfinato de metilo **71j** y anilina.

Rendimiento: 72%.

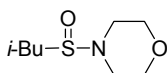
¹H-RMN (300 MHz): 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.02-6.92 (m, 3H), 3.08 (sextup, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 141.9, 129.2, 122.4, 117.7, 54.3, 16.1, 15.6.

EM (FAB): *m/z* 184 (*M*+1, 100), 183 (21), 154 (30), 151 (13)

EMAR (FAB): calculado para C₉H₁₃NOS [*M* + 1] 184.0796. Encontrado: 184.0794.

4-(Isobutylsulfinyl)morpholine (95w)³⁴²



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando *i*-butilsulfinato de metilo **71k** y morfolina.

Rendimiento: 55%.

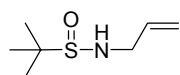
341. Baltas, M.; Cazaux, L.; Gorrichon, L.; Maroni, P.; Tisnes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: Phys. Org. Chem.* **1988**, 8, 1473.

342. Chiang, Y. H.; Luloff, J. S.; Schipper, E. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2397.

¹H-RMN (300 MHz): 3.78 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.71 (dd, $J = 13.2$ y 6.9 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.2$ y 6.9 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 66.8, 60.7, 45.8, 24.5, 22.5, 22.1.

***N*-Alil-2-metilpropano-2-sulfinamida (95x)**



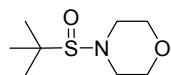
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando di-*t*-butiltiosulfonato **97** y alilamina. La sulfinamida se purifica en columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla 2:1 hexano-acetato de etilo.

Rendimiento: 75%.

¹H-RMN (300 MHz): 5.95-5.82 (m, 1H), 5.26 (dd, $J = 16.0$, 1.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 8.8$, 1.3 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 134.5, 117.0, 59.9, 47.1, 24.3.

4-(*tert*-Butilsulfinil)morpholine (95y)³⁴³



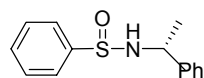
Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento para el método A, utilizando di-*t*-butiltiosulfonato **97** y morfolina. La sulfinamida se purifica en columna cromatográfica utilizando como eluyente mezcla 2:1 hexano-acetato de etilo.

Rendimiento: 79%.

¹H-RMN (300 MHz): 3.64 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.12-2.95 (m, 4H), 1.10 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz): 67.1, 58.5, 47.2, 22.9.

(*S*/*R*_s)-*N*-((*R*)-1-Feniletil)bencenosulfinamida (95z/95z')³⁴⁴



Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el método A, utilizando fenilsulfinato de metilo **71b** y (*R*)-1-feniletilamina. La sulfinamida se purifica en columna cromatográfica utilizando

343. Clennan, E. L.; Zhang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4218.

344. Johnson, C. R.; Bis, K. G.; Cantillo, J.H.; Meanwell, N. A.; Reinhard, M. F. D.; Z., J. R.; Vonk, G. *P. J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1.

como eluyente una mezcla 2:1 hexano-acetato de etilo. Se obtiene como una mezcla de diastereosómeros (la estereoquímica no ha sido asignada)

Rendimiento Global: 75%.

Diastereoisómero mayoritario:

¹H-RMN (300 MHz): 7.74-7.71 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 6H), 7.35-7.16 (m, 3H), 4.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 145.2, 143.1, 130.5, 128.7, 128.4, 127.4, 126.7, 125.4, 53.4, 24.3.

EM (FAB): m/z 246 (M+1, 100), 239 (37), 219 (16), 195 (37).

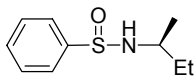
EMAR (FAB): calculado para C₁₄H₁₅NOS [M +1]: 246.0952. Encontrado: 246.0956.

Diastereoisómero minoritario:

¹H-RMN (300 MHz): 7.71-7.52 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 6H), 7.35-7.16 (m, 3H), 4.56 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 144.1, 143.6, 128.4, 128.2, 127.1, 126.7, 126.1, 125.7, 51.9, 23.8.

(S_S/R_S)-N-(S)-sec-Butilbencenosulfonamida (95aa/95aa')



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando fenilsulfonato de metilo **71b** y (S)-1-metilpropilamina. La sulfonamida se purifica en columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla 2:1 hexano-acetato de etilo. Se obtiene como una mezcla de diastereosómeros (la estereoquímica no ha sido asignada)

Rendimiento Global: 78%.

Diastereoisómero mayoritario:

¹H-RMN (300 MHz): 7.60-7.56 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 4.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.27-3.11 (m, 1H), 1.53-1.32 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 145.1, 130.1, 128.1, 125.4, 51.9, 30.8, 21.9, 9.9.

EM (FAB): m/z 198 (M+1, 100), 195 (35), 168 (12), 154 (11).

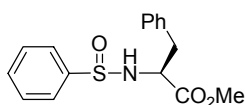
EMAR (FAB): calculado para $C_{10}H_{15}NOS$ [M +1]: 198.0952. Encontrado: 198.0994.

Diastereoisómero minoritario:

1H -RMN (300 MHz): 7.60-7.56 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 4.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.27-3.11 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 144.7, 130.1, 128.2, 125.5, 50.7, 30.5, 21.9, 9.7.

(S_S/R_S)-(2S)- 3-Fenil-2-(fenilsulfinamido)propanoato de metilo (95ab/95ab')³⁴⁵



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método B, utilizando fenilsulfonato de metilo **71b** y 3 equiv. de éster metílico de la (*S*)-fenilalanina. La sulfinamida se purifica por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla 1:1 hexano-acetato de etilo. Se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros (la estereoquímica no ha sido asignada)

Rendimiento Global: 98%.

Diastereoisómero mayoritario:

1H -RMN (300 MHz): 7.38-7.33 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 4H), 7.17-7.08 (m, 3H), 5.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.06 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 173.4, 143.3, 135.9, 125.4, 130.8, 129.4, 128.8, 128.4, 126.9, 56.9, 52.5, 39.8.

EM (FAB): m/z 304 (M+1, 100), 283 (87), 239 (56), 228 (21).

EMAR (FAB): calculado para $C_{16}H_{17}NO_3S$ [M +1]: 304.1007. Encontrado: 304.0996.

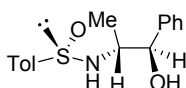
Diastereoisómero minoritario:

345. Merricks, D.; Sammes, P. G.; Walker, E. R. H.; Henrick, K.; McPartlin, M. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1991**, 9, 2169.

¹H-RMN (300 MHz): 7.51-7.48 (m, 2H), 7.31-7.15 (m, 4H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 3.4, 1.98 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz): 172.5, 144.3, 135.9, 125.4, 131.1, 129.6, 128.6, 127.4, 125.8, 53.9, 52.3, 40.5.

(S_S,1R,2R)-2-(4-Metilfenilsulfinilamino)-1-fenyl-propan-1-ol [(S_S,1R,2R)-100]



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el método A, utilizando (-)-*p*-toluenesulfonato de Mentilo y (±)-norefedrina con 2.2 equiv. de *n*-BuLi. La sulfinamida se purifica por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla 1:1 hexano-acetato de etilo.

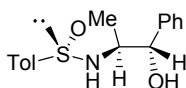
Rendimiento Global: 33%.

[α]₂₀^D: -21.0 (c 1.0, CHCl₃)

¹H-RMN (300 MHz): 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 7H), 5.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 5.1, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 141.4, 139.9, 139.0, 129.6, 128.0, 127.4, 127.0, 126.2, 74.8, 55.3, 21.3, 18.2.

(S_S,1S,2S)-2-(4-Metilfenilsulfinilamino)-1-fenyl-propan-1-ol [(S_S,1S,2S)-100]



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el método A, utilizando (-)-*p*-toluenesulfonato de Mentilo y (±)-norefedrina con 2.2 equiv. de *n*-BuLi. La sulfinamida se purifica por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla 1:1 hexano-acetato de etilo.

Rendimiento Global: 37%.

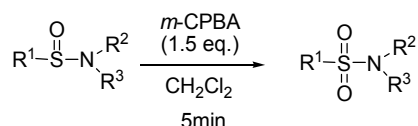
P.f.: 95-97°C.

[α]₂₀^D: +46.0 (c 1.0, CHCl₃)

¹H-RMN (300 MHz): 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 7H), 4.87 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.32 (bs, 1H), 3.30-3.74 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

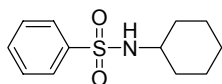
¹³C-RMN (75 MHz): 141.5, 141.3, 140.4, 129.5, 128.0, 127.2, 126.4, 125.6, 76.3, 57.2, 21.3, 16.5.

9.4.4 Procedimiento general para la síntesis de sulfonamidas secundarias y terciarias 96



Sobre una disolución de la sulfinamida (1.0 mmol) en 6 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, se añade *m*-CPBA (1.5 mmol). Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añade 5 mL de una disolución de sulfito sódico al 40% y se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 (2x20 mL), la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (2x20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se elimina bajo presión reducida. La sulfonamida se obtiene pura en la mayoría de los casos o se purifica por cromatografía en columna. El rendimiento se indica en cada caso.

N-Ciclohexilbencenosulfonamida (96a)³⁴⁶



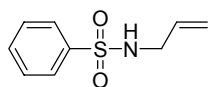
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N*-ciclohexilbencenosulfinamida **95a**. La sulfinamida se obtiene pura sin purificación adicional.

Rendimiento Global: 89%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.91-7.88 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 3H), 5.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.25-1.04 (m, 5H).

¹³C-RMN (75 MHz): 141.3, 132.3, 128.9, 126.8, 52.5, 33.7, 24.9, 24.5.

346. Chantarasriwong, O.; Jang, D.O.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7489.

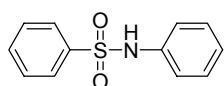
N-Alilbencenosulfonamida (96b)³⁴⁷

Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N*-alilbencenosulfonamida **95b**. La sulfonamida se obtiene pura sin purificación adicional.

Rendimiento Global: 82%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.87-7.84 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 3H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.32 (bs, 1H), 5.11 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz): 139.7, 132.8, 132.5, 128.9, 126.9, 117.4, 45.5.

N-Fenilbencenosulfonamida (96d)³⁴⁸

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N*-fenilbencenosulfonamida **95d**. La sulfonamida se obtiene por precipitación en hexano.

Rendimiento Global: 79%.

P.f.: 109–110 °C [Lit.³⁴⁸ 109-110 °C].

¹H-RMN (300 MHz): 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.12-6.96 (m, 5H).

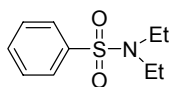
¹³C-RMN (75 MHz): 138.8, 136.4, 132.9, 129.2, 128.9, 127.1, 125.2, 121.4.

EM (FAB): *m/z* 234 (*M*+1, 55), 233 (100), 195 (35).

EMAR (FAB): calculado para C₁₂H₁₁NO₂S [*M* + 1]: 233.0510; Encontrado: 233.0511.

347. Terashi, A.; Hanada, Y.; Kido, A.; Shinohara, R. *J. Chromatogr.* **1990**, 503, 369.

348. Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5607.

***N,N*-Dietilbencenosulfonamida (96e)**³⁴⁹

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N,N*-dietilbencenosulfinamida **95e**. La sulfonamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 4:1 hexano/acetato de etilo.

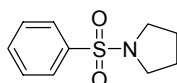
Rendimiento Global: 95%.

P.f.: 40-41°C [Lit.³⁴⁹: 41-42°C].

¹H-RMN (300 MHz): 7.82-7.79 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 3H), 3.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 140.5, 132.4, 129.2, 127.1, 42.2, 14.3.

EM (FAB): *m/z* 213 (*M*⁺, 20), 198 (100), 141 (67), 77 (75).

1-Bencenosulfonilpirrolidina (96f)³⁵⁰

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la 1-Bencenosulfonilpirrolidina **95f**. La sulfonamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 4:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento Global: 74%.

P.f.: 154-155°C [Lit.³⁵⁰: 156°C].

¹H-RMN (300 MHz): 7.87-7.81 (m, 2H), 7.63-7.49 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 4H).

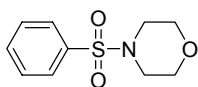
¹³C-RMN (75 MHz): 136.9, 132.5, 128.9, 127.4, 47.9, 25.2.

349. (a) Gajda, T.; Zwierzak, A. *Synthesis* **1981**, 1005. (b) Kweon, D.-H.; Kim, H.-K.; Kim, J.-J.; Chung, H. A.; Lee, W. S.; Kim, S.-K.; Yoon, Y.-J. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 203.

350. Singh, P.; Jain, A. *Indian J. Chem.* **1988**, 27B, 790.

EM (FAB): m/z 212 ($M^+ + 1$, 62), 211 (M^+ , 45), 141 (28), 77 (74), 70 (100).

4-Bencenosulfonilmorfolina (96g)³⁵¹



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la 4-bencenosulfonilmorfolina **95g**. La sulfinamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente 7:3 hexano/acetato de etilo.

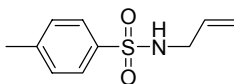
Rendimiento Global: 74%.

P.f.: 57-58°C [Lit.³⁵¹: 43-44°C]

¹H-RMN (300 MHz): 7.81-7.77 (m, 2H), 7.63-7.45 (m, 3H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.03-2.97 (m, 4H)

¹³C-RMN (75 MHz): 135.0, 133.1, 129.1, 127.8, 66.0, 45.9.

N-Alil-4-metilbencenosulfinamida (96h)³⁵²



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N*-alil-4-metilbencenosulfinamida **95h**. La sulfinamida se obtiene por precipitación en hexano.

Rendimiento Global: 90%.

P.f.: 64-66°C. [Lit.³⁵²: 63-66°C].

¹H-RMN (300 MHz): 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.69-5.56 (m, 1H), 5.06 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

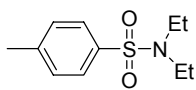
¹³C-RMN (75 MHz): 143.3, 136.7, 132.9, 129.6, 127.0, 117.4, 45.6, 21.4.

EM (FAB): m/z 212 ($M + 1$, 100), 195 (60).

EMAR (FAB): calculado para $C_{10}H_{13}NO_2S$ [$M + 1$]: 212.0745; Encontrado: 212.0753.

351. Sasaki, T.; Yoshioka, T.; Shoji, K. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1086.

352. Morino, Y.; Hidaka, I.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M.; Minakata, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12247.

***N,N*-Dietil-4-metilbencenosulfonamida (96i)**³⁵³

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N,N*-dietil-4-metilbencenosulfonamida **95i**. La sulfonamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 4:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento Global: 83%.

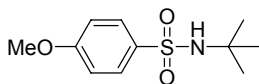
P.f.: 57-58°C [Lit.³⁵³: 43-44°C].

¹H-RMN (300 MHz): 7.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H) 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 143.3, 136.7, 132.9, 129.6, 127. 0, 117.4, 45.6, 21.4.

EM (FAB): *m/z* 227 (M+, 1), 212 (14), 195 (15), 163 (48), 139 (100), 120 (34), 91 (23).

EMAR (FAB): calculado para C₁₀H₁₃NO₂S [M +1]: 212.0745; Encontrado: 212.0753.

***N-tert*-Butil-4-metoxibencenosulfonamida (96j)**^{318j}

Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N-tert*-butil-4-metoxibencenosulfonamida **95j**. La sulfonamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 83%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

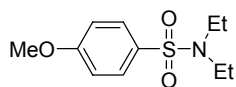
¹³C-RMN (75 MHz): 162.2, 152.8, 159.5, 118.2, 57.3, 55.3, 29.9.

EM (FAB): *m/z* 244 (M+1, 10), 219 (43), 195 (100), 188 (66)

EMAR (FAB): calculado para C₁₁H₁₇NO₂S [M +1]: 244.1007; Encontrado: 244.1019.

353. Hennion, G. F.; Teach, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4297.

318j. Wilden, J. D.; Judd, D. B.; Caddick, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7637.

***N,N*-Dietil-4-metoxibencenosulfonamida (96k)**³⁵⁴

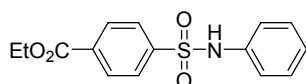
Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N,N*-Dietil-4-metoxibencenosulfonamida **95k**. La sulfinamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 4:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento Global: 93%.

P.f.: 53°C [Lit.³⁵⁴: 53-54°C].

¹H-RMN (300 MHz): 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 162.5, 132.0, 129.0, 114.1, 55.5, 41.9, 14.0.

4-(*N*-Fenilsulfamoil)benzoato de etilo (96l)³⁵⁵

Se obtiene como un sólido marrón siguiendo el procedimiento general, utilizando la 4-(*N*-Fenilsulfamoil)benzoato de etilo **95l**. La sulfinamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 81%.

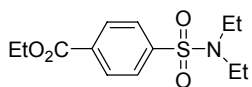
P.f.: 124-125°C.

¹H-RMN (300 MHz): 7.72 (AA'BB' system *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.06-6.99 (s, 3H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

¹³C-RMN (75 MHz): 165.1, 142.8, 135.9, 134.4, 130.1, 129.4, 127.2, 122.0, 119.3, 61.7, 14.2.

354. Lube, A.; Neumann, W. P.; Niestroj, M. *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1195.

355. Horner, L.; Schmitt, R. E. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1982**, 13, 189.

4-(*N,N*-Dietilsulfamoil)benzoato de etilo (96m)³¹⁶

Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general, utilizando la 4-(*N,N*-dietilsulfinoil)benzoato de etilo **95m**. La sulfonamida se obtiene pura.

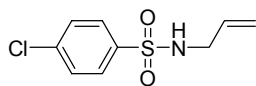
Rendimiento Global: 87%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.40 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 165.1, 142.8, 135.9, 134.4, 130.1, 129.4, 127.2, 122.0, 119.3, 61.7, 14.2.

EM (FAB): *m/z* 286 (M, 13), 253 (65), 219 (21), 209 (28).

EMAR (FAB): calculado para C₁₅H₁₅NO₄S [M + 1]: 286.1106; Encontrado: 286.1110.

4-Cloro-*N*-propilbencenosulfonamida (96n)³⁵⁶

Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general, utilizando la 4-Cloro-*N*-propilbencenosulfonamida **95n**. La sulfonamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 76%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.24-6.11 (m, 1H), 5.66 (bs, 1H), 5.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 4.5 Hz, 3H).

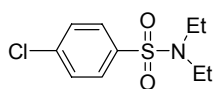
¹³C-RMN (75 MHz): 139.0, 138.4, 132.6, 129.3, 128.5, 117.7, 45.6.

EM (FAB): *m/z* 232 (M+1, 32), 217 (23), 195 (100).

EMAR (FAB): calculado para C₉H₁₀NO₂S [M + 1]: 232.0199; Encontrado: 232.0201.

316. Pandya, R.; Murashima, T.; Tedeschi, L.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8274.

356. Sanghavi, N. M.; Parab, V. L.; Patravale, B. S.; Patel, M. N. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1499.

***N,N*-Dietil-4-clorobencenosulfonamida (96o)^{84b}**

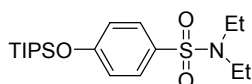
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N,N*-dietil-4-clorobencenosulfinamida **95o**. La sulfinamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 6:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento Global: 84%.

¹H-RMN (300 MHz): 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 139.0, 138.5, 129.3, 128.4, 42.0, 14.0.

EM (FAB): *m/z* 247 (*M*⁺, 19), 232 (100), 175 (83), 111 (40).

***N,N*-Dietil-4-triisopropilsilioxibencenosulfonamida (96p)**

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N,N*-Dietil-4-triisopropilsilioxibencenosulfonamida **95p**. La sulfinamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 10:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento Global: 64%.

P.f.: 49-50°C

¹H-RMN (300 MHz): 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.33-1.21 (m, 3H), 1.18-1.05 (m, 24H)

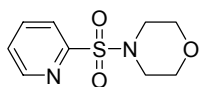
¹³C-RMN (75 MHz): 159.7, 132.5, 129.0, 120.1, 41.8, 17.8, 14.0, 12.6.

EM (FAB): *m/z* 385 (*M*⁺, 35), 342 (100), 314 (48), 286 (70), 272 (24), 206 (17), 150 (16).

84b. Kweon, D.-H.; Kim, H.-K.; Kim, J.-J.; Chung, H. A.; Lee, W. S.; Kim, S.-K.; Yoon, Y.-J. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 203.

EMAR (FAB): calculado para $C_{19}H_{35}NO_3SSi$ [M +1]: 386.2185; Encontrado: 386.2187.

2-(4-Morfolinosulfonil)piridina (96r)³⁵⁷



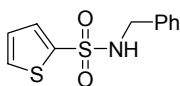
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general, utilizando la 2-(4-morfolinosulfinil)piridina **95r**. La sulfonamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento Global: 81%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.74 (dt, $J = 4.8$ and 1.5 Hz, 1H), 7.76-7.92 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 4H), 3.35-3.32 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz): 155.9, 150.0, 137.9, 126.7, 123.1, 66.4, 46.5.

N-Benciltiofen-2-sulfonamida (96s)³⁵⁸



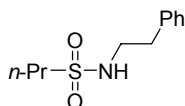
Se obtiene como un aceite amarillo siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N*-benciltiofen-2-sulfonamida **95s**. La sulfonamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 81%.

¹H-RMN (300 MHz): 8.57 (bs, 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 5H), 4.26 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz): 149.7, 137.9, 128.4, 127.4, 127.9, 127.5, 126.5, 122.2, 47.3.

N-Phenetilpropano-1-sulfonamida (96t)



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la *N*-Phenetilpropano-1-sulfonamida **95t**. La sulfonamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 82%.

357. Marsais, F.; Cronnier, A.; Trecourt, F.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1133.

358. El-Maghraby, Ahmed A.; Mohamed, Nour A. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1983**, 33A, 25.

P.f.: 49-50°C

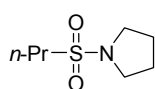
¹H-RMN (300 MHz): 7.27-7.12 (m, 5H), 4.25 (bs, 1H), 3.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 5.13$ Hz, 4H), 1.71-1.59 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 137.9, 128.8, 128.6, 126.8, 54.3, 44.4, 36.6, 17.2, 12.8.

EM (FAB): m/z 228 ($M+1$, 28), 219 (23), 195 (97).

EMAR (FAB): calculado para $C_{11}H_{17}NO_2S$ [$M+1$]: 228.1058; Encontrado: 228.1054.

1-Propilsulfonilpirrolidina (96u)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general, utilizando la 1-propilsulfonilpirrolidina **95u**. La sulfonamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 77%.

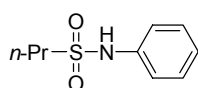
¹H-RMN (300 MHz): 3.36 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 6H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 51.3, 47.6, 25.8, 17.0, 13.1.

EM (FAB): m/z 177 (M^+ , 4), 176 (8), 71 (72), 70 (100), 43 (45).

EMAR (FAB): calculado para $C_7H_{15}NO_2S$ [$M+1$]: 177.0824; Encontrado: 177.0817.

N-Fenilpropano-2-sulfonamida (96v)



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la N-fenilpropano-2-sulfonamida **95v**. La sulfonamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 2:1 hexano/acetato de etilo.

Rendimiento Global: 76%.

P.f.: 49-50°C

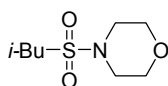
¹H-RMN (300 MHz): 7.42 (bs, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 1H), 3.22 (sextup, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.29(d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 137.3, 129.4, 124.5, 119.9, 55.3, 16.3

EM (FAB): m/z 199 (M, 100), 195 (78), 166 (12), 158 (13)

EMAR (FAB): calculado para C₉H₁₃NO₂S [M +1]: 199.0667; Encontrado: 199.0668.

4-(Isobutilsulfonyl)morfolina (96w)³⁵⁹



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando 4-(isobutylsulfinil)morfolina **95w**. La sulfonamida se purifica en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 5:1 hexano/acetato de etilo.

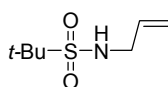
Rendimiento Global: 83%.

P.f.: 84-85°C [Lit.⁹⁴: 84-86°C].

¹H-RMN (300 MHz): 3.78 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.71 (dd, $J = 13.2$ and 6.9 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.2$ and 6.9 Hz, 1H) 2.03 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 66.8, 60.7, 45.8, 24.5, 22.5, 22.1.

N-Alil-2-metilpropano-2-sulfonamida (96x)



Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general, utilizando N-alil-2-metilpropano-2-sulfonamida **95x**. La sulfonamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 85%.

¹H-RMN (300 MHz): 5.95-5.83 (m, 1H), 5.27 (dd, $J = 15.7$, 1.5 Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 8.9$, 1.3 Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

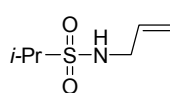
¹³C-RMN (75 MHz): 134.5, 117.0, 59.9, 47.1, 24.3.

359. Truce, W. E.; Christensen, L. W. *Tetrahedron* **1969**, 25, 181.

EM (FAB): m/z 177 (M^+ , 15), 167 (46), 137 (58), 65 (44).

EMAR (FAB): calculado para $C_7H_{15}NO_2S$ [$M + 1$]: 177.0790; Encontrado: 177.0763.

4-(*tert*-Butylsulfonyl)morfolina (96y)



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando 4-(*tert*-butylsulfonyl)morfolina **95y**. La sulfinamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 92%.

P.f.: 72-73°C

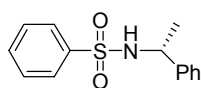
1H -RMN (300 MHz): 3.69 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.38 (t, $J = 4.7$, 4H), 1.35 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 67.2, 61.4, 47.6, 24.4.

EM (FAB): m/z 208 ($M+1$, 100), 207 (53), 195 (97).

EMAR (FAB): calculado para $C_8H_{17}NO_2S$ [$M + 1$]: 208.1007; Encontrado: 208.1006.

(*R*)-*N*-(1-Feniletil)bencenosulfonamida (96z)³⁶⁰



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la mezcla de sulfinamidas diastereoisoméricas (S_S/R_S)-*N*-((*R*)-1-feniletil)bencenosulfinamida **95z/95z'**. La sulfinamida se obtiene pura. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC utilizando una columna quiral *Chiralpak OD* [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0mL/min; $\tau(R) = 11.2$ min, $\tau(S) = 13.6$ min (99% ee).

Rendimiento Global: 83%.

P.f.: 103-104°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +70.4 (c 0.5, $CHCl_3$).

360. Pelletier, G.; Powell, D. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6031.

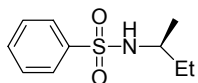
¹H-RMN (300 MHz): 7.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.16-7.07 (m, 5H), 5.52 (bs, 1H), 4.49 (qt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 141.8, 140.5, 132.2, 128.7, 128.4, 127.3, 126.9, 126.0, 53.7, 23.5.

EM (FAB): m/z 262 (M+1, 257), 246 (55), 239 (100), 195 (92)

EMAR (FAB): calculado para C₁₄H₁₅NO₂S [M +1]: 262.0902; Encontrado: 262.0911.

((S)-N-sec-Butilbencenosulfonamida (96aa))³⁶¹



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando la mezcla de sulfinamidas diastereoisoméricas (*S*/*R*_s)-*N*-(*S*)-sec-butilbencenosulfinamida **95aa/95aa'**. La sulfinamida se obtiene pura. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC utilizando una columna quiral *Chiralpak AS* [hexano/*i*PrOH (98:2)]; flujo 1.0mL/min; $\tau(S) = 17.6$ min., $\tau(R) = 20.7$ min., (99% ee)

Rendimiento Global: 90%.

P.f.: 66-67°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +10.0 (c 0.5, CHCl₃).

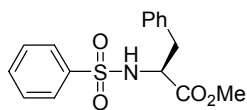
¹H-RMN (300 MHz): 7.90-7.87 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 4.94 (bs, 1H), 3.22 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.38 (qt, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 141.1, 132.3, 128.9, 126.8, 51.4, 30.1, 20.9, 9.8.

EM (FAB): m/z 214 (M+1, 57), 212 (58), 195 (100).

EMAR (FAB): calculado para C₁₀H₁₅NO₂S [M +1]: 214.0902; Encontrado: 214.0894.

361. Massah, A.R.; Kazemi, F.; Azadi, D.; Farzaneh, S.; Aliyan, H.; Naghash, J.; Momeni, A. R. *Letters in Organic Chemistry* **2006**, 3, 235.

(S)- 3-Fenil-2-(fenilsulfonamido)propanoato de metilo (96ab)

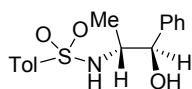
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general, utilizando la mezcla de sulfinamidas dastereoisoméricas (*S_S/R_S*)-(2*S*)-3-fenil-2-(fenilsulfinamido)propanoato de metilo **95ab/95ab'**. La sulfinamida se obtiene pura. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC utilizando una columna quiral *Chiralpak AD* [hexano/*i*PrOH (95:5)]; flujo 1.0mL/min; τ (*S*)= 22.1 min., τ (*R*)= 26.6 min., (99% ee).

Rendimiento Global: 88%.

$[\alpha]_D^{20}$: -5.0 (c 0.2, acetone).

¹H-RMN (300 MHz): 7.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 4H), 7.07-7.04 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz): 171.1, 139.5, 134.8, 132.7, 129.3, 128.9, 128.6, 127.3, 127.1, 56.6, 52.4, 39.3.

(1*R*,2*R*)-2-(4-Metilfenilsulfonilamino)-1-fenil-propan-1-ol [(1*R*,2*R*)-101]⁵³

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando (1*R*,2*R*)-2-(4-Metilfenilsulfinamino)-1-fenil-propan-1-ol (1*R*,2*R*)-**24**. La sulfinamida se obtiene pura sin purificación adicional.

Rendimiento Global: 85%.

P.f.: 116-118°C.

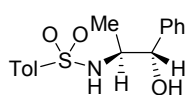
$[\alpha]_D^{20}$: -9.0 (c 1.0, CH₃OH).

¹H-RMN (300 MHz): 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 7H), 5.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (bs, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

53. Xichun, F.; Guofu, Q.; Shaucai, L.; Jiangtao, S.; Hanbing, T.; Lamei, W; Xianming, H. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 514.

¹³C-RMN (75 MHz): 143.4, 140.2, 137.7, 129.7 (2C), 128.2, 126.9, 125.9, 75.6, 54.9, 21.5, 14.4.

(1*S*,2*S*)-2-(4-Metilfenilsulfonilamino)-1-fenil-propan-1-ol [(1*S*,2*S*)-101]⁵³



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando (1*S*,2*S*)-2-(4-Metilfenilsulfinamino)-1-fenil-propan-1-ol (1*S*,2*S*)-**24**. La sulfinamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 89%.

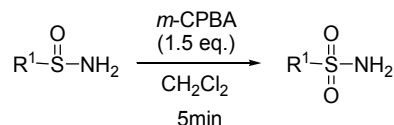
P.f.: 115-117°C.

[α]_D²⁰: +8.7 (c 1.0, CH₃OH). [Lit.⁵³ **[α]_D²⁰:** +9.7 (c 1.0, CH₃OH)]

¹H-RMN (300 MHz): 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 7H), 5.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (bs, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

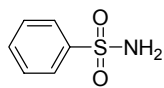
¹³C-RMN (75 MHz): 143.4, 140.2, 137.7, 129.7 (2C), 128.2, 126.9, 125.9, 75.6, 54.9, 21.5, 14.4.

9.4.5 Procedimiento general para la síntesis de sulfonamidas primarias 98a-d



Sobre una disolución de la sulfinamida (1.0 mmol) en 6 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, se añade *m*-CPBA (1.5 mmol). Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añade 5mL de una disolución de sulfinto sódico al 40% y se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (2x20 mL), la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x20 mL), se seca sobre Na₂SO₄, y el disolvente se elimina bajo presión reducida. La sulfonamida se obtiene pura en la mayoría de los casos, o se purifica por cromatografía en columna. El rendimiento se indica en cada caso.

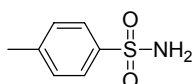
53. Xichun, F.; Guofu, Q.; Shaucai, L.; Jiangtao, S.; Hanbing, T.; Lamei, W; Xianming, H. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 514.

Bencenosulfonamida (98a) [CAS 98-10-2]

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando bencenosulfinamida. La sulfinamida se obtiene pura.

Rendimiento: 86%.

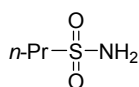
¹H-RMN (300 MHz): 8.05-7.91 (m, 2H), 7.63-7.47 (m, 3H), 4.34 (bs, 2H).

4-Metilbencenosulfonamida (98b) [CAS 70-55-3]

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando 4-metilbencenosulfinamida. La sulfinamida se obtiene pura.

Rendimiento: 85%.

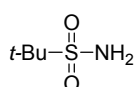
¹H-RMN (300 MHz): 7.74 and 7.24 (AA'BB' system $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.49 (bs, 2H), 3.37 (s, 3H).

Propano-2-sulfonamida (98c) [CAS 81363-76-0]

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando propano-2-sulfinamida. La sulfinamida se obtiene pura.

Rendimiento: 85%.

¹H-RMN (300 MHz): 4.50 (bs, 2H), 2.68 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

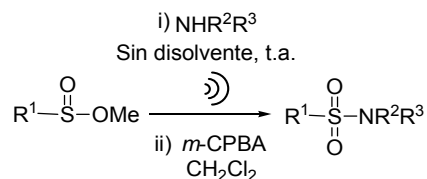
2-Metilpropano-2-sulfonamida (98d) [CAS 34813-49-5]

Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando 2-metilpropano-2-sulfonamida comercial. La sulfinamida se obtiene pura.

Rendimiento: 84%.

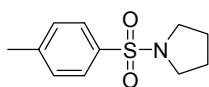
¹H-RMN (300 MHz): 4.37 (bs, 2H), 1.45 (s, 9H).

9.4.6 Procedimiento general para la síntesis tándem de sulfonamidas utilizando ultrasonidos



Un tubo sellado se carga con una mezcla del correspondiente sulfinato de metilo (1.0 mmol) y la correspondiente amina (1.5 mmol) a temperatura ambiente. Se aplica radiación de ultrasonidos hasta que finaliza la reacción, controlada por TLC, y se eliminan los residuos volátiles bajo presión reducida. A continuación se adicionan, a temperatura ambiente, 2mL de CH_2Cl_2 , y *m*-CPBA (1.5 mmol). Finalizada la reacción, controlada por TLC, se añade 5mL de una disolución de sulfinto sódico al 40% y se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 (2x20 mL), la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (2x20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se elimina bajo presión reducida. La sulfonamida se obtiene pura en la mayoría de los casos, o se purifica por cromatografía en columna. El rendimiento se indica en cada caso.

1-(4-Metilfenilsulfinil)pirrolidina (96ac)



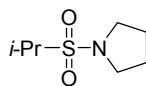
Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando utilizando fenilsulfinato de metilo **71a** y pirrolidina. La sulfonamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 81%.

^1H -RMN (300 MHz): 7.74-7.61 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 4H).

^{13}C -RMN (75 MHz): 144.5, 130.4, 128.7, 125.8, 58.0, 25.9, 24.3

1-(4-Metilfenilsulfinil)pirrolidina (96ad)



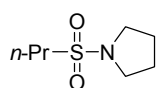
Se obtiene como un aceite incoloro siguiendo el procedimiento general, utilizando utilizando isopropilsulfinato de metilo **71j** y pirrolidina. La sulfonamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 78%.

¹H-RMN (300 MHz): 3.34 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz): 58.7, 50.2, 24.5, 12.4.

1-(Propilsulfonil)pirrolidina (96ae)



Se obtiene como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general, utilizando utilizando *n*-propilsulfonato de metilo **71i** y pirrolidina. La sulfinamida se obtiene pura.

Rendimiento Global: 74%.

¹H-RMN (300 MHz): 3.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz): 58.2, 54.4, 24.3, 13.2, 12.4.